

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 2 (287) Февраль 2019

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 2 (287) 2019

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 Гогешашидзе, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,  
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,  
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе, Караман Пагава,  
Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

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

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

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

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

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

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, 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](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto: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, Otari Gerzmava, Elene Giorgadze,  
Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,  
Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia,  
Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Matina Mamaladze,  
Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili,  
Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 3<sup>th</sup> 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](http://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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

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

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Tezcaner T., Tezel E., Anadol A., Ersoy E.</b> LAPAROSCOPIC NISSEN ROSETTI FUNDOPLICATION IN TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: EVALUATION OF LONG TERM CLINICAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE .....	7
<b>Georgiyants M., Iakovlieva L., Kolesnyk A., Vysotska O., Yurchenko O.</b> ECONOMIC EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS OF ANESTHESIA OF CURETTAGE OF UTERINE CAVITY .....	13
<b>Korovay S, Stetsenko S., Bondareva A.</b> ANTIOXIDANT PROTECTION STATUS AND LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN WOMEN WITH PREMATURE BIRTH IN DIFFERENT TERMS OF GESTATION .....	20
<b>Pasyechko N., Naumova L., Krytskyy T., Kulchinska V.</b> SUCCESSFUL TREATMENT OF A PROLACTINOMA (CASE REPORT) .....	26
<b>Bondarenko N., Gasanov M., Batyushin M., Chistyakov V., Dudarev I.</b> FEATURES OF THE UBIQUITIN-PROTEASOME SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D .....	29
<b>Огоновский Р.З., Нагирный Я.П., Мельничук Ю.М., Левандовский Р.А., Накашидзе Г.Н.</b> ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ КОЖИ ЛИЦА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ВАНКУВЕРСКОЙ ШКАЛЫ .....	35
<b>Лекишвили С.Э., Овечкин Д.В., Бабар Т.В., Глушенко Н.В., Ковалишин М.П.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ .....	39
<b>Киселева М.Н.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА К У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА .....	45
<b>Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Брошков М.М.</b> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ .....	51
<b>Guz O., Kuznetsov S., Olkhovska O., Olkhovska V.</b> THE VALUE OF QUANTITY OF STREPTOCOCCI ON THE NASAL AND OROPHARYNGEAL MUCOSA ON THE FORMATION OF THE CELLULAR IMMUNITY IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS .....	57
<b>Parkosadze Kh., Tatishvili T., Lomidze N., Kunchulia M.</b> ISSUES OF VISUAL ATTENTION AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH DYSLEXIA .....	61
<b>Леонова В.И., Богданова И.М.</b> ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ДЕТЬМИ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ .....	67
<b>Буланова Н.А., Иванов Г.Г.</b> МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭКГ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗА (ОБЗОР).....	73
<b>Khomenko L., Vnukova A., Dvoiashkina Y.</b> FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ELDERLY PERSONS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE .....	78
<b>Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В., Филоненко М.В., Рогачева Т.А.</b> ИНТЕРЛЕЙКИН-1 $\beta$ И ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – НОВЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.....	82
<b>Shevchenko S., Tsyganenko O., Petrenko S., Stetsyshyn R., Strakhovetskiy V.</b> DYNAMICS OF INDICES OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH THYROID GLAND SURGERY DEPENDING ON ITS FUNCTIONAL ACTIVITY .....	87

<b>Riabokon Yu. Zadyraka D.</b> DYNAMICS OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FUNCTIONAL STATE IN INTERACTION WITH THE CHANGES IN ADRENOCORTICOTROPIC AND SOMATOTROPIC HORMONES IN PATIENTS WITH SEROUS MENINGITIS .....	90
<b>Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Читанава Л.А.</b> ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ КЛЕЩЕВОЙ ИНВАЗИИ (DEMODEX FOLLICULORUM) В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА .....	95
<b>Algazina T., Yermekbayeva B., Batpenova G., Kushugulova A.</b> FEATURES OF MICROBIOTA IN PSORIATIC DISEASE: FROM SKIN AND GUT PERSPECTIVES (REVIEW) .....	98
<b>Эфендиев И.Н., Кобидзе Т.С., Кереселидзе М.Т., Цецхладзе Н.М., Ахмедов Р.И., Хаджизада Н.К.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ДВУХ СТОЛИЧНЫХ ГОРОДАХ РЕГИОНА ЮЖНОГО КАВКАЗА .....	105
<b>Сазонова О.Н., Вовк О.Ю., Гордийчук Д.А., Икрамов В.Б.</b> ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДУГИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА .....	111
<b>Любович О.Е., Марушак М.И., Криницкая И.Я., Габор Г.Г., Клиш И.Н.</b> ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ КРЫС В ДИНАМИКЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА .....	114
<b>Arkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M.</b> SEX DIFFERENCES IN RESPONSE TO EXPERIMENTALLY INDUCED PAIN .....	119
<b>Авдеев А.В., Бойкив А.Б., Древницкая Р.А.</b> ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ .....	124
<b>Kmet O., Filipets N., Kmet T., Slobodian X., Vlasova K.</b> ENALAPRIL EFFECT ON THE STATE OF NITROGEN OXIDE SYSTEM AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN BRAIN UNDER CONDITIONS OF BLOCKADE OF CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEM .....	128
<b>Духовская Н.Е., Янушевич О.О., Вавилова Т.П., Гремякова П.В., Островская И.Г.</b> МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНАЗЕПАМА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ .....	132
<b>Балобанова Н.П., Одинцова Е.Б., Козлова Ж.М., Балобанова С.П., Карташкина Н.Л.</b> ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГОРЯНКИ СТРЕЛОЛИСТНОЙ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ .....	137
<b>Адамян Г.К.</b> НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ АДАПТАЦИИ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ .....	140
<b>Теремецкий В.И., Ковальчук А.Ю., Федоренко Т.В., Орловская И.Г., Слюсар К.С.</b> ФОРМИРОВАНИЕ ПРАВОВОЙ БАЗЫ ДЛЯ УРЕГУЛИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СФЕРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ЕЁ ОБЩИХ ПРИНЦИПОВ .....	147

## HAYKA

### LAPAROSCOPIC NISSEN ROSETTI FUNDOPLICATION IN TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: EVALUATION OF LONG TERM CLINICAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE

<sup>1</sup>Tezcaner T., <sup>2</sup>Tezel E., <sup>3</sup>Anadol A., <sup>3</sup>Ersoy E.

<sup>1</sup>Baskent University School of Medicine, Department of General Surgery; <sup>2</sup>Gazi University School of Medicine, Department of General Surgery; <sup>3</sup>Medistate Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

After the introduction of Laparoscopic Nissen fundoplication (LNF) in 1991 [1], the number of funduplications performed in adults annually in the United States reached the excess of 30000 cases by 1999, but has steadily declined since then [2]. Even though, it has been shown that LNF is able to control pathologic acid reflux to esophagus effectively and to eliminate the symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) [3]; side effects of severe dysphagia, increased flatulence, inability to belch and increased bowel symptoms are commonly reported [4]. Patient dissatisfaction in community practice due to the need for revision surgery and side effects may partially explain this declining trend [5].

Laparoscopic Nissen-Rossetti Fundoplication (LNR) has same steps as LNF except dividing short gastric vessels. Without dividing short gastric vessels, the fundic wrap was performed after ensuring an adequate length of intraabdominal esophagus, approximation of the crural hiatus and accentuation of the angle of His[6]. Thus, the procedure has an added advantage of decreasing operating time and minimizing intraoperative and postoperative blood loss[6].

The mechanisms behind the symptoms of GERD patients are diverse and not always possible to verify objectively. The lack of correlation between the symptomatic outcome after surgery and the results of objective measurements has been demonstrated [7, 8]. Therefore, subjective tools such as health related quality of life instruments are needed to measure the outcomes of the treatment.

We aimed to determine outcomes of Nissen-Rossetti fundoplication in-terms of objective measures and quality of life instruments.

**Material and methods.** For the period in observation, all consecutive chronic GERD patients diagnosed via clinical, endoscopic and manometric findings, who have undergone LNR surgery, were evaluated. The study protocol was approved by the local ethics committee, and informed consent to participate in this study was obtained from each patient. Exclusion criteria were as follows: patients demonstrated to have a short esophagus, patients with preoperative motility abnormality, those with a history of relapse after anti-reflux surgery, those without preoperative pH monitoring and those who did not consent to participate.

*Preoperative and postoperative evaluation.* Diagnosis is essentially based on clinical findings with the help of endoscopy and 24-hour pH monitoring. Duration of the complaints, presence or absence of medical therapy and duration of the medical therapy are recorded.

Esophagogastroduodenoscopy is performed preoperatively on all the patients by the two attending surgeons of the Department of General Surgery. Endoscopy is performed under local anesthesia (lidocaine 15%) and intravenous sedation (midazolam 0.5 mg/kg) by means of a flexible gastroscope (Pentax, EG2930K, Japan). In addition to the full evaluation during the procedure, presence of an erosive esophagitis at the lower end of the esophagus, hiatal hernia and concomitant findings are also recorded.

The classification of the esophagitis of the lower end of the esophagus is made according to the Savary-Miller [9] classification. The degree of the esophagitis is evaluated between Grade

0 – IV as per the said classification.

24-hour pH monitoring is applied to all patients preoperatively and 2 years after the surgery as previously described by Johnson and DeMeester [10]. H2 receptor blockers and prokinetic agents are cut off 48 hours before and proton pump inhibitors are cut off 15 days prior to the procedure. Antimony flexible pH catheters (Synectics Medical, Portugal) with 15 cm intervals between the two sensors and with self-reference pH values are used after being calibrated in pH 1 and pH 7 solutions before the test. The data are recorded with a portable Orion II (MMS, Netherlands) recorder.

The catheter that was inserted transnasally under local anesthesia (lidocaine spray 15%) is fixed to have the distally positioned second sensor at 5 cm proximal to the LES and the first sensor at 20 cm proximal to the LES. The patients are advised to spend the 24-hour monitoring period without any restrictions to their normal daily activities. Within the monitoring period, the patients are requested to record the events such a meal intake, lying down, etc... by means of the relevant buttons on the recorder. The patients are called back after twenty-four hours; the recorded data are transferred to the computer and the catheters are taken out. The collected data are analyzed by MMS, pH Analysis Program (MMS, Netherlands) and pH graphs and scores described by Johnson and DeMeester [11] according to the corrected data are produced.

The quality of life is assessed in terms of the preoperative and postoperative periods under the supervision of the researcher by means of the GERD Health Related Quality of Life (GERD-HRQL) index forms that are filled in by the patients called in for the follow-up [12]. In the GERD-HRQL, the symptoms, the effects of the disease and treatment on the patient's life are evaluated with 9 questions with scored answers ranging between 0 and 5. In the last question, patient overall satisfaction is questioned on a scale of 0-3. The best possible score is "0" and the worst possible score is "45".

Two attending surgeons of the Department have performed Nissen fundoplication Rossetti modification [13] on all patients under general anesthesia. After the start of the surgery 5 trocars are inserted through the upper abdomen and the phrenoesophageal membrane is opened first and the terminal esophagus and the cardia are exposed. Both pillars of the right crus are exposed, and the distal esophagus is fully mobilized. A window that would allow the passage of the fundus is formed at the back of the esophagus. Both cruses are approximated by intracorporeal suturing with nonabsorbable multifilament synthetic material. "Floppy fundoplication" is performed by passing the fundus from behind the esophagus without dissecting the short gastric vessels. The fundoplication is completed by two or three seromuscular sutures including the both ends of the fundoplication and front wall of the esophagus. The utmost care is taken to keep the length of the fundoplication at 3 cm.

The operation is completed without placing any drains or nasogastric probes. On the postoperative day 1 the patients started to take liquid food orally and are discharged. After

one week of liquid food intake, the patients are allowed to eat without any restriction.

The median age and postoperative control times of the patients are calculated. Preoperative and postoperative pH monitoring DeMeester scores and GERD-HRQL scores are compared by means of t test. Statistical calculations are done with the help of SPSS 13.0 for Windows® (2004, LEAD Technologies, USA).

**Results and their discussion.** One hundred and twenty-eight patients, who went through laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication due to GERD in our institution, were subjects of long-term follow-up. Patients, who had been diagnosed with GERD according to preoperative endoscopy and 24-hour pH monitoring findings and who undergone laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication, were included in the study. Out of the above-mentioned patients, those with a history of relapse after anti-reflux surgery (n=2), those without preoperative pH monitoring (n=28) and those who did not consent to participate (n=45) were excluded from the study. 23 patients could not be reached.

Thirty-two patients, who met the criteria and who volunteer to participate, were included in the study. Fifteen (47%) of the patients were female, 17 (53%) – male, with the average age of  $46.7 \pm 10.98$  (30-69). Postoperative monitoring period was median  $28 \pm 7.92$  (16-52) months.

Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication has been performed on all patients with GERD indication. No conversion

to the open procedure and no intraoperative complications have been reported, and there was no postoperative mortality. Minimal pneumothorax, diagnosed in the postoperative period, developed in one patient (3.4%). The patient was discharged under observation without any further complications.

*Preoperative assessment*

The typical or atypical symptoms have lasted in the patients for an average of  $6.06 \pm 3.47$  (1-16) years. All the patients had an antisecretory medical history and declared that they were complying with the recommendations on life style changes.

In the endoscopic procedure, erosive esophagitis findings and hiatal hernia were found in all patients. Barrett's esophagus was seen in 2 (6.3%) patients, grade I esophagitis - in 6 (18.8%) patients, grade II esophagitis - in 16 (50%) patients, grade III esophagitis - in 8 (25%) patients and grade IV esophagitis - in 2 (6.3%) patients.

24-hour preoperative and postoperative pH monitoring has been conducted for all patients. According to the preoperative 24-hour pH monitoring findings, DeMeester scores of all patients were above normal values. Preoperative median DeMeester score was identified as  $61.52 \pm 71.35$  (19.18-288.56). Postoperative median DeMeester score was found to be  $1.9 \pm 1.34$  (0.38-5.91) and DeMeester scores of all patients included in the study were improved (Fig. 1). Statistically significant difference was found between the preoperative and postoperative DeMeester scores ( $p = 0.0001$ , paired t-test).

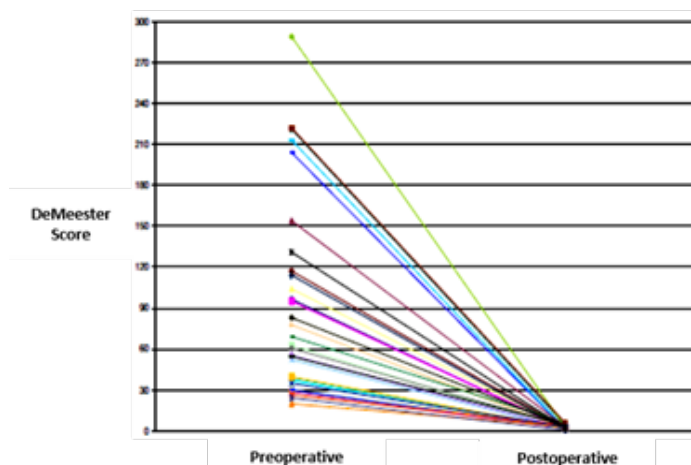


Fig. 1. DeMeester Scores. Preoperative median DeMeester score was significantly decreased comparing to postoperative median DeMeester ( $p=0.0001$ , paired t-test)

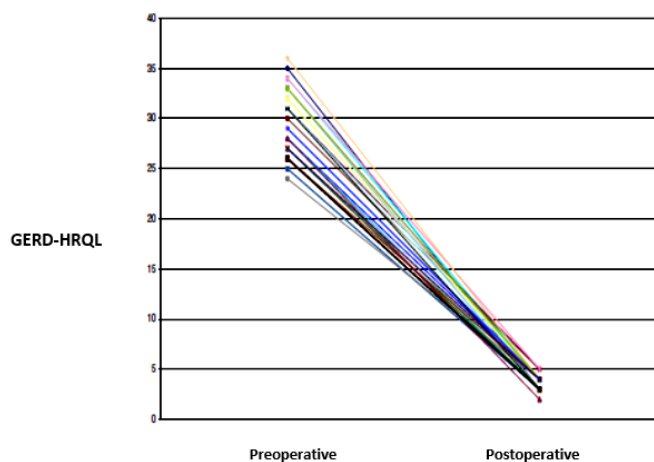


Fig. 2. Gastroesophageal reflux disease Health related quality of life (GERD-HRQL) scores. Preoperative mean GERD-HRQL scores  $29.34 \pm 3.36$  (24-36); postoperative mean GERD-HRQL score dropped down to an average of  $3.59 \pm 0.71$  (2-5) ( $p=0.001$ , paired t test)

While the preoperative quality of life scores of the patients, who have been evaluated with the GERD-HRQL, were  $29.34 \pm 3.36$  (24-36) in average, the said score dropped down to an average of  $3.59 \pm 0.71$  (2-5) in the postoperative period. The postoperative GERD-HRQL scores decreased significantly in comparison to the preoperative period ( $p=0.001$ , paired t test). As for the satisfaction analysis, the patients declared dissatisfaction with their current status in 93.7% during the preoperative period, however there are no patients declaring dissatisfaction after the surgery. The results of the quality of life assessment of the patients are displayed in Fig. 2. If we observe the average scores after dividing the GERD-HRQL, which is applied postoperatively to the patients in the long-term, into retrosternal burning due to reflux and postoperative dysphagia, we can see that retrosternal burning does not affect at all the quality of life and that despite the presence of dysphagia, the latter has a very mild effect on the quality of life (Fig. 3).

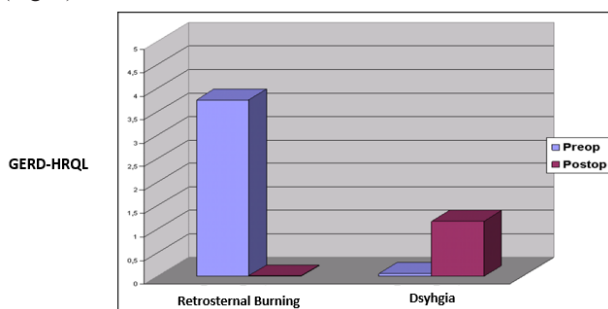


Fig. 3. Two subtitles of Gastroesophageal reflux disease Health related quality of life (GERD-HRQL) score. Retrosternal burning scores were improved significantly ( $3.63 \pm 0.78$  vs.  $0.19 \pm 0.4$ ;  $p < 0.001$ ) and dysphagia scores were significantly higher at postoperative period ( $0.23 \pm 0.7$  vs.  $1.01 \pm 0.18$ ;  $p < 0.05$ , paired t test)

The purpose of surgical treatment of GERD is to reestablish the gastroesophageal barrier and thereby to eliminate reflux and subsequent symptoms. High success rate in medical treatment is achieved using PPIs that effectively ensure acid suppression. The fact that medicinal therapy is successful in most of the patients, and prevents acid reflux by means of suppressing acid secretion suggests that by means of reestablishing the antireflux barrier, surgical treatment can also produce successful results in most of the cases. Once GERD is diagnosed, the treatment starts with medicinal therapy. While the failure of medicinal therapy, or its discontinuation due to the side effects present the main reasons for indication of surgical treatment, the prospect of the patients' being rid of reflux symptoms and of the lifetime use of medication is also among the said reasons [5].

Even though laparoscopic fundoplication is widely accepted as the surgical treatment of GERD, there are still ongoing debates about indications and outcomes [14]. Just like GERD has a wide clinical spectrum, anti-reflux surgery is also a highly debated topic including many techniques. Issues, such as total-partial fundoplication, abdominal-thoracic approach, laparoscopic-open approach, the necessity to dissect short gastric vessels, using prosthetic materials in hiatal approximation, intraoperative bougie, manometer use, etc..., are still debated. Although there are numerous studies carried out on this topic, the said debates are not yet finalized yet, because of the scarcity of high-quality randomized controlled studies due to various restrictions [15].

In our center, GERD is diagnosed on the basis of symptoms, endoscopic findings, 24-hour pH monitoring and esophageal manometer, if necessary. The study includes patients diagnosed with GERD according to their symptoms and endoscopic findings and patients proven to have GER by means of ambulatory pH monitoring, which is presented as the most reliable test for the diagnosis of GERD [16]. Recent studies also report that ambulatory pH monitoring, performed using different technologies, is a reliable and efficient technique that plays a crucial role in the diagnosis of GERD [5]. Esophageal manometry is suggested if dysmotility is suspected based to the symptoms and endoscopic findings at the preoperative period; therefore it is thought that it is unnecessary to have it performed on a routine basis before the antireflux surgery [17]. It is reported that considering the results of preoperative manometry in planning anti-reflux surgery does not make any difference in terms of postoperative dysphagia development [18]. Preoperative DeMeester scores of the patients included in the study were observed to be high enough to indicate pathological reflux. As the patients did not present any symptomological or endoscopic findings such as preoperative dysphagia or odinophagia, esophageal manometry was not required.

Surgery was indicated when the medicinal therapy had failed or could not be continued because of noncompliance of the patient or by patient's choice. Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication was performed, as a surgical treatment, on all patients without any complications. It was shown that Nissen-Rossetti fundoplication has a shorter procedure time, decreased complication rates, decrease in postoperative dysphagia and minimizes complaints of flatulence related gastric distention [19-21]. It was also observed that Nissen-Rossetti fundoplication is at least as successful as Nissen fundoplication in controlling GERD in the postoperative short and long term periods [19-21]. In our series, symptoms like retrosternal burning and regurgitation were completely taken under control in the postoperative long term. According to the literature, with laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication, more than 90% of the symptoms were eliminated and relapse rates were low [6]. The anterior fundus wall, which is used during the formation of the anti-reflux barrier, does not only ensure the restitution of LES competence, thanks to its extremely elastic structure, but also sustains the protective role against reflux by means of accommodating to the tension on the fundoplication that is created by the filling of the stomach in the postprandial period [22]. Intrinsic innervation of the stomach ensures the relaxation of the fundoplication during swallowing, which allows the passage of the bolus, and responds to the filling of the stomach with contraction in order to play the anti-reflux role [23]. While evaluating the treatment results, objective assessment criteria are as important as the subjective findings, such as symptoms. Tests that are used in the diagnosis of GERD, such as endoscopy, manometry, impedance and pH monitoring, can transform the severity of the disease into figures. We have used the 24-hour pH monitoring, which directly shows the acid reflux by means of intra-esophageal pH measurements and which was developed by Johnson-DeMeester to relate reflux with the symptoms of the patient by differentiating pathological reflux from the physiological one. In our study, the preoperative median DeMeester score was 61.52, while in the postoperative period a significant decrease was attained, and the median was calculated as 1.95. According to the literature, after the lapa-



roscopic Nissen-Rossetti fundoplication DeMeester score dropped down to 2 - 4.1 and in more than 90% of the patients statistically significant decrease was achieved as compared to the preoperative period [6,21].

Preservation of the short gastric vessels could be one of the most important mechanisms that prevents the axial migration of the fundoplication and ensures the fixation of the fundus to the abdomen. There are numerous opinions that relate postoperative dysphagia, which is one of the most important complications of anti-reflux surgery, to the preservation of short gastric vessels. But studies showed that Nissen-Rossetti fundoplication has not caused persistent dysphagia at any higher rate when compared to the classic Nissen fundoplication [19]. Tosato et al. [21] did not observed a need for re-operation due to dysphagia after Nissen-Rossetti procedure in any of the patients. In the postoperative long term follow-up, apart from dysphagia that regresses spontaneously within a short period of time after the surgery, we did not face any persistent dysphagia that negatively affects the quality of life. In our opinion, the lack of complaints of an obvious epigastric fullness in patients is also an advantage of Nissen-Rossetti fundoplication.

It is known that belching reflex stems from the tension receptors in the fundus [24]. O'Boyle et al. [25] argued that dissecting the afferent fibers of the said reflex together with the short gastric vessels during the mobilization of fundus caused postoperative distention symptoms. More studies are needed in order to confirm this opinion.

Traditionally, when conducting the studies, clinical, laboratory, diagnostic and other tests or various physiological researches are analyzed, and the results are compared. In the recent years, however, the effect of the disease and its treatment on patient's life, functional status and wellbeing are prioritized in the analysis [26]. In order to evaluate the said criteria, the patient-oriented concept of "health related quality of life" is developed. This concept enables the evaluation of similar techniques regarding their impact on the patient and patient's life in comparison to the available treatment options. When the quality of life after anti-reflux surgery was compared with medicinal therapy, it has been concluded that laparoscopic anti-reflux surgery had a better effect on the quality of life [27, 28]. In regards to the assessment of quality of life, in addition to the generic evaluation tools, there are some disease specific evaluation tools as well. The tool to evaluate the effect of GERD on the quality of life is GERD-HRQL. Velanovich et al. [29] reported that GERD-HRQL is an efficient tool to evaluate the impact of the severity of the disease and results of the treatment and to assess patient's satisfaction. In the same study, the correlation between the quality of life assessment tools and symptoms is analyzed; and it is concluded that GERD-HRQL developed specifically for the disease is more successful as compared to the SF-36. According to our findings, together with the decrease in postoperative symptoms of the patients, and in their exposure to the acid reflux, which is shown by 24-hour pH monitoring, the quality of life is improved. It is observed that in the preoperative period, there is an obvious disturbance to the quality of life caused by retrosternal burning, thus creating the need to take medication due to GER, which is improved significantly in the postoperative period. Postoperative dysphagia is a disorder that negatively affects the quality of life of patients despite the absence of GER symptoms. It was observed that in the long-term, mild dysphagia described by the

patients has not distorted the quality of life and the quality of life gets closer to a perfect level together with the elimination of GER symptoms.

The main limitations of this study are: a relatively small number of studied patients and a lack of control group. The study has shown that use of Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication as a treatment of choice in GERD, achieves improvement in both pathologic acid reflux measurement and quality of life, and is superior, or at least equivalent, in comparison to the other fundoplication techniques as well as medicinal therapy. Further randomized studies are needed in order to determine which treatment has more desirable outcomes and better effect on quality of life.

In conclusion, as a surgical treatment of GERD, laparoscopic Nissen Rossetti fundoplication ensures formation of the long term anti-reflux barrier, which is the primary aim of the operation; therefore, it is a successful procedure in terms of preventing pathological reflux, controlling symptoms and improving the quality of life. Considering these results, it can be argued that laparoscopic Nissen Rossetti fundoplication is an effective and reliable method.

## REFERENCES

1. Dallemagne, B., et al., Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* 1991; 1(3): 138-43.
2. Funk, L.M., et al., Elective antireflux surgery in the US: an analysis of national trends in utilization and inpatient outcomes from 2005 to 2010. *Surg Endosc.* 2014; 28(5): 1712-9.
3. Allen, C.J., et al., Reproducibility, validity, and responsiveness of a disease-specific symptom questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2000; 13(4): 265-70.
4. Dallemagne, B., et al., Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc.* 2006; 20(1): 159-65.
5. Perry, K.A., et al., 2014 SSAT State-of-the-Art Conference: advances in diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19(3): 458-66.
6. Chrysos, E., et al., Prospective randomized trial comparing Nissen to Nissen-Rossetti technique for laparoscopic fundoplication. *Am J Surg.* 2001; 182(3): 215-21.
7. Beenen, E., P. Fogarty, and R.H. Roberts, Predicting patient dissatisfaction following laparoscopic Nissen fundoplication: an analysis of symptoms. *Surg Endosc.* 2013; 27(5): 1579-86.
8. Salminen, P.T., et al., Comparison of long-term outcome of laparoscopic and conventional nissen fundoplication: a prospective randomized study with an 11-year follow-up. *Ann Surg.* 2007; 246(2): 201-6.
9. Ollyo, J.-B., et al., La nouvelle classification de Savary des esophagites de reflux Savary's new endoscopic classification of reflux oesophagitis Nueva clasificación endoscópica de Savary de las esofagitis por reflujo Die neue Klassifikation der Refluxösophagitis nach Savary La nuova classificazione di Savary dell'esofagite da reflusso. *Acta Endoscopica* 1992; 22(3): 307.
10. Johnson, L.F. and T.R. Demeester, Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974; 62(4): 325-32.
11. Demeester, T.R., et al., Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg.* 1976; 184(4): 459-70.
12. Velanovich, V., et al., Quality of life scale for gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg.* 1996; 183(3): 217-24.



13. Rossetti, M., D. Liebermann-Meffert, and R. Brauer, Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: the 'Rossetti' modification of the Nissen fundoplication—technique and results. *Diseases of the Esophagus*. 1996; 9(4): 251-257.
14. Naik, R.D., L. Evers, and M.F. Vaezi, Advances in the Diagnosis and Treatment of GERD: New Tricks for an Old Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019.
15. Sload, R.L. and M.T. Brigger, Surgery for reflux induced airway disease: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78(8): 1211-5.
16. Johnsson, F., B. Joelsson, and P.E. Isberg, Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut*. 1987; 28(9): 1145-50.
17. Mello, M. and C.P. Gyawali, Esophageal manometry in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014; 43(1): 69-87.
18. Fibbe, C., et al., Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 5-14.
19. Leggett, P.L., et al., A comparison of laparoscopic Nissen fundoplication and Rossetti's modification in 239 patients. *Surg Endosc*. 2000; 14(5): 473-7.
20. Marano, S., et al., Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication for gastroesophageal reflux disease patients after 2-year follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012; 22(4): 336-42.
21. Tosato, F., et al., Quality of life after Nissen-Rossetti fundoplication. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012; 22(3): 205-9.
22. del Genio, G., et al., Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication with routine use of intraoperative endoscopy and manometry: technical aspects of a standardized technique. *World J Surg*. 2007; 31(5): 1099-106.
23. Di Martino, N., et al., 24-hour esophageal ambulatory manometry in patients with achalasia of the esophagus. *Dis Esophagus*. 1997; 10(2): 121-7.
24. Wyman, J.B., et al., Control of belching by the lower esophageal sphincter. *Gut*, 1990. 31(6): 639-46.
25. O'Boyle, C.J., et al., Division of short gastric vessels at laparoscopic nissen fundoplication: a prospective double-blind randomized trial with 5-year follow-up. *Ann Surg*. 2002; 235(2): 165-70.
26. Kanwal, F. and I.M. Gralnek, Measuring health-related quality of life in gastroenterology and hepatology: part 1. *Evidence-Based Gastroenterology* 2002; 3(4): 128-132.
27. Fernando, H.C., et al., Quality of life after antireflux surgery compared with nonoperative management for severe gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg*. 2002; 194(1): 23-7.
28. Garg, S.K. and K.S. Gurusamy, Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: 11; Cd003243.
29. Velanovich, V., Comparison of generic (SF-36) vs. disease-specific (GERD-HRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2(2): 141-5.

#### SUMMARY

### LAPAROSCOPIC NISSEN ROSETTI FUNDOPLICATION IN TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: EVALUATION OF LONG TERM CLINICAL OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE

<sup>1</sup>Tezcaner T., <sup>2</sup>Tezel E., <sup>2</sup>Anadol A., <sup>3</sup>Ersoy E.

<sup>1</sup>Baskent University School of Medicine, Department of General Surgery; <sup>2</sup>Gazi University School of Medicine, Department of General Surgery; <sup>3</sup>Medistate Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

The aim of this study is to evaluate outcomes of Nissen-Rossetti fundoplication in-terms of objective measures and quality of life evaluation instruments.

For the period in observation, the chronic GERD patients, who had undergone LNRF surgery, were evaluated. The long-term outcome was assessed by subjectively comparing the preoperative and postoperative symptoms and Gastroesophageal reflux-Health related quality of life index. As an objective assessment of the pathological reflux, patients underwent 24-hour pH monitoring in the preoperative and postoperative period.

Thirty-two patients, who met the criteria and volunteered to participate, were included in the study. The median postoperative follow-up period for the patients was 28±7.92 (16-52)

months. A significant increase was observed in the quality of life scores in the postoperative period when compared to the preoperative period (p=0.001) and the DeMeester scores have decreased significantly (p=0.001). The postoperative dysphagia was observed even in the long term in most of the patients, without having a significant effect on the quality of life.

In the treatment of gastroesophageal reflux disease, laparoscopic Nissen Rossetti fundoplication is an effective and successful method in achieving the desired outcome such as preventing pathological reflux, relieving the symptoms and improving the quality of life in the long term.

**Keywords:** Anti-reflux surgery, pH monitorization, quality of life.

#### РЕЗЮМЕ

### ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ФУНДОПЛИКАЦИЯ ПО НИССЕНУ-РОССЕТТИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: ОЦЕНКА ДОЛГОСРОЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

<sup>1</sup>Тезканер Т., <sup>2</sup>Тезел Э., <sup>2</sup>Анадол А., <sup>3</sup>Эрсой Э.

<sup>1</sup>Баскентский университет, медицинский факультет, отделение общей хирургии; <sup>2</sup> Университет Гази, медицинский факультет, отделение общей хирургии; <sup>3</sup>Больница Медистейт, отделение общей хирургии, Анкара, Турция

Целью данного исследования явилась оценка результатов лапароскопической фундопликации по Ниссену-Россетти

с точки зрения объективных показателей и инструментов оценки качества жизни пациента.

Под наблюдением находились пациенты с хронической гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), перенесшие операцию лапароскопической фундопликации по Ниссену-Россетти (ЛНРФ). Отдаленные результаты оценивались путем сравнения предоперационных и послеоперационных субъективных симптомов и показателей качества жизни, связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В качестве объективной оценки патологического рефлюкса пациентам проведен 24-часовой мониторинг pH в предоперационном и послеоперационном периоде.

Тридцать два пациента-добровольца, которые соответствовали критериям, были включены в исследование. Средний период послеоперационного наблюдения пациентов

составил  $28 \pm 7,92$  (16-52) месяцев. Значительное увеличение наблюдалось в показателях качества жизни в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным периодом ( $p=0,001$ ), а показатели DeMeester значительно снизились ( $p=0,001$ ). Послеоперационная дисфагия наблюдавшаяся в отдаленном периоде у большинства пациентов не оказывала существенного влияния на качество жизни.

При лечении ГЭРБ лапароскопическая фундопликация Ниссена-Россетти является эффективным и успешным методом достижения желаемого результата, такого как предотвращение патологического рефлюкса, облегчение симптомов и улучшение качества жизни в долгосрочной перспективе.

### რეზიუმე

ლაპაროსკოპული ფუნდოპლიკაცია ნისენ-როსეტის მიხედვით ქრონიკული გასტროეზოფაგული რეფლუქსური დაავადების მკურნალობაში: ოპერაციის შემდგომი შორეული კლინიკური შედეგების და ცხოვრების ხარისხის შეფასება

<sup>1</sup>ტ. ტუხანერი, <sup>2</sup>ე. ტუხელი, <sup>3</sup>ა. ანალოლი, <sup>3</sup>ე. ერსოი

<sup>1</sup>ბასკენტის უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, ზოგადი ქირურგიის განყოფილება;  
<sup>2</sup>გაზის უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, ზოგადი ქირურგიის განყოფილება;  
<sup>3</sup>შედისტიტის საავადმყოფო, ზოგადი ქირურგიის განყოფილება, ანკარა, თურქეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნისენ-როსეტის მიხედვით ლაპაროსკოპული ფუნდოპლიკაციის მეთოდის და ცხოვრების ხარისხის შეფასება ობიექტური მაჩვენებლების გათვალისწინებით.

დაკვირვება მიმდინარეობდა ქრონიკული გასტროეზოფაგული რეფლუქსური დაავადებით პაციენტების ნისენ-როსეტის ლაპაროსკოპული ფუნდოპლიკაციის მეთოდით ჩატარებული ოპერაციის შემდეგ. შორეული შედეგების შეფასება ხდებოდა ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდგომი სუბიექტური სიმპტომების და ცხოვრების ხარისხის შეფასების გზით. ობიექტური შეფასების მიზნით ავადმყოფებ ჩუქურტარდა pH-ის 24-საათიანი მონიტორინგი როგორც წინაოპერაციულ, ასევე ოპერაციის შემდგომ პერიოდში.

კვლევაში ასევე ჩართული იყო 32 მოხალისე,

რომელთა მონაცემები შეესაბამებოდა კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს. პოსტოპერაციული დაკვირვების პერიოდმა შეადგინა  $28 \pm 7,92$  (16-52) თვე. ცხოვრების ხარისხის მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი ზრდა გამოვლინდა ოპერაციის შემდგომ პერიოდში ( $p=0,001$ ), ხოლო DeMeester-ის მაჩვენებლებმა განიცდა საგრძნობი დაქვეითება ( $p=0,001$ ). პოსტოპერაციული დისფაგია, რომელიც აღინიშნა შორეულ პერიოდში პაციენტთა უმრავლესობაში, არსებითი გავლენა არ მოახდინა ცხოვრების ხარისხზე. გასტროეზოფაგული რეფლუქსური დაავადებით ავადმყოფების მკურნალობა ნისენ-როსეტის ლაპაროსკოპული ფუნდოპლიკაციით წარმოადგენს ეფექტურ მეთოდს, რომლის შედეგად ხდება პათოლოგიური რეფლუქსის თავიდან აცილება, სიმპტომების შემსუბუქება და ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება.

## ECONOMIC EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS OF ANESTHESIA OF CURETTAGE OF UTERINE CAVITY

<sup>1</sup>Georgiyants M., <sup>2</sup>Iakovlieva L., <sup>3</sup>Kolesnyk A., <sup>4</sup>Vysotska O., <sup>5</sup>Yurchenko O.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy Of Postgraduate Education; <sup>2</sup>National University Of Pharmacy, Kharkiv;  
<sup>3</sup>Academy Of Recreation Technologies and Law, Lutsk; <sup>4</sup>Kharkiv National University Of Radioelectronics;  
<sup>5</sup>Grigoriev's Institute For Medical Radiology, Kharkiv, Ukraine

Due to rapid development of scientific and technical basis, new techniques and innovative approach in all spheres of human life, medicine also moves in a progressive direction. Thus, improvement and spreading of fame of outpatient medicine is observed [15,18]. Thanks to fast track surgery principles, one-day in-patient hospitals provide efficient and high quality medical services and save manpower resources as well as economic and time resources. A significant part of female reproductive system diseases refers to endometrium pathologies [4,12] and to uterine cavity neoplasms [1]. One of the most efficient methods aimed at diagnosing and treatment of endometrial pathologic processes is curettage of uterine cavity (CUC) [16,17]. According to official statistical data of Ministry of Health, in 2017, domestic doctors performed almost 140 thousand procedures of curettage of uterine cavity (not related to artificial abortions) [3]. CUC is expedient in one-day gynecologic in-patient hospital departments. Such approach makes it possible to not only rationally use patient care institutions resources but also follow all the rules of safe and efficient anesthetic maintenance of surgical manipulations [13,14].

When assessing economic efficiency of anesthesiology team, it is necessary to find comprehensive approach to estimation of reasonability of using medical technologies that provides for interrelated assessment of clinical consequences (results) and cost of medical intervention. Cost of medicines and medical items must justify ultimate clinical results and these results in turn must fully satisfy the requirements of modern principles of medical safety and efficiency as well as facilitate minimization of expenses.

Today, the issue of small endometrial gynecologic interventions remains unnoticed. Native sources do not provide any information regarding financial profitability of different methods of anesthetic maintenance of CUC or any references on their cost reduction.

Therefore, the objective of this research is determination of influence of different methods of anesthesia of CUC on cash value of anesthetic maintenance of CUC and considering the possibility of saving of budgetary funds allocated for such financing.

**Material and methods.** Pharmacological and economic research was carried out on basis of the analysis of the data received from medical service provided to 128 patients of active working age, who, for diagnosing and treatment, underwent the procedure of curettage of uterine cavity. The research was carried

out in the period from May till December, 2017 at Grigoriev's institute for medical radiology. These women were included to the research after they had been informed and provided their voluntary consent. Inclusion criteria were the following:

- the age of the sick women - 21-55 years;
- necessity of diagnosing of neoplasms or surgical excision of polipuses in uterine cavity and/or cervical canal;
- anesthetic risk according to ASA was I-II.

Exclusion criteria were the following: the necessity of urgent intervention, severe concomitant pathologies that significantly exceeded operative and anesthetic risk, acute condition of chronic diseases, liver diseases with its metabolic processes disorders. The interventions were performed in one-day in-patient conditions. The women left the clinic the same day.

The women were randomly divided into 4 groups, 32 patients in each group. Their average anthropometric and age characteristics are shown in Table 1.

Ten minutes before the start of the operative intervention, after antiseptic processing of injection field, peripheral vein catheterization was made for all patients with the help of intravenous catheters G18\*32 mm, which were immobilized by germicidal plaster "Lightpore" 8\*6 cm. Premedication which included atropine 0,01 mg/kg, dimedrol 0,15 mg/kg, and ondansetron 4 mg, was injected through the catheter. The difference between the groups was in different medicamental combinations and anesthetic maintenance dosages. The first group (the control group) received narcosis induction, which included a combination of propofol 2mg/kg, fentanyl 2 µg/kg, ketamine 2 mg/kg.

The patients from the second group received the same combination as the first group received, but additionally, as premedication directly on the surgical table, a non-steroid, anti-inflammatory preparation, namely, dexketoprofen (50mg) was injected to them.

The third group's medicamental combination was the copy of the second group's combination. The difference was reduction of narcotic preparations' dosages (ketamine and fentanyl) to 1 mg/kg and 1 µg/kg respectively.

Anesthetic maintenance of CUC for the patients from the fourth group was performed according to the first group's dosage. The difference was in intraoperative applicational processing of wound surface, created after separation and surgical removal of endometrium, with a cotton pellet moistened in 5.0ml of 0.25% bupivacaine solution, a local anesthesia preparation of amide line.

Table 1. Anthropometric and age characteristics (M±m)

Characteristic	I group	II group	III group	IV group
Age	41,59±1,45	41,75±1,58	44,84±1,15	41,88±1,116
Height	165,44±1,05	166,47±1,14	166,28±1,25	166,28±1,27
Body weight	71,75±2,43	66,88±2,04	68,81±2,41	68,78±2,46
Body weight index	26,31±0,95	24,20±0,80	24,29±1,19	24,91±0,88
According to all indices, statistically important distinctions were not found (p>0,05)				

The cost of one surgical intervention in a specific group was considered to be average cost of consumables and medicaments and also use of medical personnel's work at each of the anesthetic maintenance stages: premedication, anesthesia itself and postoperative period.

In order to avoid additional mathematical rounding off and in order to receive the most objective results, calculations were done in national currency, hryvna. The official exchange rate of the National Bank of Ukraine as of October 31, 2018 was UAH 28.1644 for 1 dollar.

Calculations of necessary amount of consumables were done in accordance with the decree of Ministry of Public Health of Ukraine №245 from 30.08.1991 "About norms of consumption of ethyl alcohol for health care institutions, educational establishments and social security institutions" and the decree of Ministry of Public Health of Ukraine №460 from 01.06.2013 "About approving the protocols for medical nurses (medical assistants, midwives) regarding patient care and execution of basic medical procedures and manipulations".

Physical properties condition 70% density of ethyl alcohol solution. Thus, 100,0ml this solution contains 87g pure ethyl alcohol. In accordance with legislative regulations, 3g (3,45ml) was used for catheterization of peripheral vein; 0,5g (0,58ml) was used for processing of ampules and vials; 10g (11,5ml of 70% solution) was used for scrubbing of medical staff 's hands. Each cotton pellet's mass was 0,2g.

All data regarding the cost of consumables and medical preparations was taken from the last published Ministry of Public Health registers of wholesale and release prices of medical preparations as of 31.08.2018 [5] and items of medical purpose as of 21.12.2016 [6,8]. Average cost of the trade units was taken into account provided if the registers showed higher and lower prices for the same trade unit.

During calculation of economic profitability of using medical staff's work (medical staff involved in CUC anesthetic maintenance), value of labor of medical staff of the lowest and the highest qualification (nurses and anesthesiologists) involved in CUC anesthetic maintenance, was determined in order to average the calculation results via formula 1:

$$SALARY = \sum_{n=1}^n T_n * SAL_n,$$

where:  $T_n$  is the time of providing of the medical services by medical services executors (senior and middle medical staff) in minutes;

$SAL_n$  is the salary (with vacation pay reserve) of medical services executors per one minute. It is calculated via formula 2:

$$SAL_n = \frac{\frac{SAL_{mth}}{NLH_{mth}} \cdot \frac{1+VacDur}{DN-HN}}{100} \cdot (1+BS),$$

where:  $SAL_{mth}$  is average monthly salary of a medical services executor for the time of providing of these services in accordance with rates of pay, all bonuses and additional payments to tariff rates, rewards stipulated by current legislation [2];

$NLH_{mth}$  is average monthly norm of labor hours of a medical services executor measured in minutes, it depends on working week duration and is determined by Ministry of Social Policy of Ukraine;

$VacDur$  is duration of annual vacation of a medical services executor (number of calendar days);

$DN$  is the number of days of the current year of reporting period;

$HN$  is the number of holidays and nonworking days of the current year of reporting period;

$BS$  is bonus size in percentage correlation to average monthly salary of a medical services executor.

Final calculation took into account the amount of single social contribution as a constituent of a medical institution employee's salary, which was calculated via formula 3 and was added to salary index:

$$SSC = SAL \frac{SSCC}{100},$$

where:  $SSCC$  is coefficient of charging of single social contribution. According to the law of Ukraine "About collection and accounting of single contribution for obligatory state social insurance" № 2464-VI as of 08.07.2010 from 01.01.2016, it is 22%.

Calculation of value of labor of medical employees, involved in performing anesthetic maintenance of CUC, was done separately for each stage of the medical service, namely – premedication, anesthesia itself and postoperative period (during 6 hours after recovery of consciousness).

**Results and their discussions.** Since the difference of premedication for the groups consisted in additional use of dexketoprofen trometamol for the patients of the second and the third group, the cost of this stage differed by expenses for this preparation and disposable syringes' cost. The major part of premedication's general cost was the cost of indivisible medical purpose items and also ondansetron and dexketoprofen cost that also were indivisible medical preparations because their dosage did not depend on the patients' body weight and were in separate ampules. Divisible items, such as 0,9% solution of sodium chloride, 70% solution of ethyl alcohol, 0,1% solution of atropine sulfate and so on cost less thanks to the fact they could be divided between several patients. Table 2 shows the data regarding general cost of CUC premedication components.

The cost of the main stage of anesthetic maintenance of CUC (Table 3), anesthesia itself, differed in the third and the fourth groups. This can be explained by the fact that the patients from the fourth group received additional processing of wound surface with bupivacaine after endometrium separating, which increased the cost of this stage.

Analyses of the cost of the main stage of anesthetic maintenance of CUC for the patients of the third group, showed significant reduction of the costs of fentanyl, which landed at 21,74 UAH. However, the cost of one of the main anesthesia components, propofol, is quite high. The average cost of 1 mg of this medicine is 0,32 UAH, according to the MoH of Ukraine. The dose of propofol for one patient with approximate weight of 70 kg is 140 mg and costs 44,75 UAH. However, such expenses can be justified by propofol's clinical effects. Usage of propofol as a hypnotic drug has its benefits compared to other popular medicines for anesthesia. It reduces the possibility of development of intraoperative anesthetic complications, such as thiopental bronchospasms or hallucinogenic effects of ketamin. During ambulatory surgeries, sevofluran can be used, however, the study shows that it significantly increases the cost of anesthesia due to the medication's high cost (much higher than propofol's cost) and extra expenses on amortization of anesthetic-respiratory equipment and surroundings which absorb carbon dioxide. According to the calculations of Tanatarov S.Z. and others, the cost of 1-hour combined intravenous-inhalation anesthesia was more than 6 times lower than the cost of the monodose inhalation one [7]. Table 3 provides comprehensive data with respect to the cost of the main stage of anesthetic maintenance of CUC in conditions of different medication combinations.

Table 2. The cost of premedication of CUC for one patient with approximate weight of 70 kg

Name of medication/medical item	The cost of the medication/medical item/medical personnel working time spent on 1 patient with approximate weight of 70 kg (UAH)			
	I group	II group	III group	IV group
atropine sulfate 0.1% sol. inj. 1 mg/ml 1 ml/amp №10	1,61 UAH	1,61 UAH	1,61 UAH	1,61 UAH
dimedrol (diphenhydramine) 1% sol. inj. 10 mg/ml 1 ml/amp №10	1,26 UAH	1,26 UAH	1,26 UAH	1,26 UAH
ondansetron hydrochloride dihydrate 0.2% sol. inj. 2 mg/ml 2 ml/amp №5	38,00 UAH	38,00 UAH	38,00 UAH	38,00 UAH
dexketoprofen trometamol 2.5% sol. inj. 25 mg/ml 2 ml/amp №5	-	36,06 UAH	36,06 UAH	-
peripheral I.V. cart 18G*32mm	36,00 UAH	36,00 UAH	36,00 UAH	36,00 UAH
hygroscopic non-sterile cotton (for catheterization of peripheral vein, disinfection of ampoules and bottles) 100g	0,24 UAH	0,27 UAH	0,27 UAH	0,24 UAH
ethyl alcohol 70% (for catheterization of peripheral vein, disinfection of ampoules and bottles, and health personnel hands) 100ml/bot. №1(1 g=1,15ml)	4,79 UAH	4,95 UAH	4,95 UAH	4,79 UAH
non-sterile examination gloves	11,65 UAH	11,65 UAH	11,65 UAH	11,65 UAH
bactericidal bandage, type "Lightpore" 8*6 cm, 8*7,5 cm for fixing the I.V. cart	21,17 UAH	21,17 UAH	21,17 UAH	21,17 UAH
sterile injectable 3-part syringe, non-reusable, volume 10 ml	5,39 UAH	7,18 UAH	7,18 UAH	5,39 UAH
sodium chloride sol. inf. 0.9% 9 mg/ml (for other sol.)100ml/bot. №1	3,88 UAH	3,88 UAH	3,88 UAH	3,88 UAH
average cost of nurse's work	1,35 UAH	1,35 UAH	1,35 UAH	1,35 UAH
Total	125,34 UAH	163,38 UAH	163,38 UAH	125,34 UAH

Table 3. The cost of medications and medical items necessary for conducting the anesthetic stage of CUC

Name of medications/medical items	The cost of medications and medical items necessary for conducting the anesthetic stage of CUC (UAH)			
	I group	II group	III group	IV group
propofol 1% emulsion inf. 10 ml/ml, 20ml/bot. №5	44,75 UAH	44,75 UAH	44,75 UAH	44,75 UAH
ketamin 5% sol.inj. 2 ml/amp. 50 mg/ml	11,20 UAH	11,20 UAH	5,60 UAH	11,20 UAH
fentanil 0.005% sol.inj. 2 ml/amp 0,0 mg/ml	43,48 UAH	43,48 UAH	21,74 UAH	43,48 UAH
bupivacaine hydrochloride 0,5% sol. inj. 5 mg/ml, 5 ml/amp. №10	-	-	-	10,82 UAH
hygroscopic non-sterile cotton (for disinfection of ampoules, bottles, and treatment of uterine cavity) 100g	0,14 UAH	0,14 UAH	0,14 UAH	0,2 UAH
ethyl alcohol 70% (for catheterization of peripheral vein, disinfection of ampoules and bottles, and health personnel hands) 100ml/bot. №1	3,84UAH	3,84UAH	3,84UAH	4.00UAH
non-sterile examination gloves	11,65 UAH	11,65 UAH	11,65 UAH	11,65 UAH
extension line for syringe pumps and a three-output tap	66,78 UAH	66,78 UAH	66,78 UAH	66,78 UAH
sterile injection syringe, disposable, three-component, 10 ml	5,39 UAH	5,39 UAH	5,39 UAH	5,39 UAH
sodium chloride sol. inf. 0.9% 9 mg/ml (for other sol., treatment of uterine cavity)100ml/bot №1	3,88 UAH	3,88 UAH	3,88 UAH	4,2 UAH
average cost of nurse's work	0,59 UAH	0,62 UAH	0,64 UAH	0,61 UAH
average cost of anesthesiologist's work	2,02 UAH	2,02 UAH	1,57 UAH	2,11 UAH
<b>TOTAL</b>	<b>193,72 UAH</b>	<b>193,75 UAH</b>	<b>165,98 UAH</b>	<b>205,19 UAH</b>



Special attention should be paid to the medical staff's payments, especially the anesthesiologist's. The cost of these expenses in the 3rd group is almost a quarter less than in other groups. The difference in the costs of work for one surgery is not too big, approximately a half of hryvna (Table 3, line 3). However, the question of saving of working time on one medical procedure is crucial and has great influence on general effectiveness of use of productive resources.

To calculate the cost of medical personnel involved in anesthetic maintenance of CUC, the first step was calculation of the average time spent by personnel for anesthetic maintenance of CUC. (T) (Table 4).

Average monthly salary (SAL<sub>mth</sub>) of the procedure executor was calculated in accordance to legislative regulations [2]. According to the calculations, monthly rate of pay of a nurse with and without the highest qualification category is 4393,14 UAH and 5212,2 UAH respectively.

Calculation of average monthly norm of operating time (NLH) of the procedure executor in 2018 was 9970 minutes. The calculation was done in accordance to legislative regulations via the formula 4:

$$NLH_{mth} = \frac{1994 \cdot 60}{12} = 9970,$$

where: 1994 is the number of operating hours in 2018 according to legislative regulations;

60 is the number of minutes in one hour;

12 is the number of months in one year;

VacDur is duration of annual vacation of a medical services executor in calendar days;

DN is the number of days of the current year of reporting period;

HN is amount of holidays and nonworking days of the current year of reporting period – 115.

Economic profitability of use of work has the following financial and time characteristics. Average value of labor of medical staff in the third group at anesthesia stage was 2,21 UAH and was less than analogous indices in groups 1, 2 and 4 (Table 5).

After detailed analysis of Table 5 data, we can see that different stages have certain differences in cost in each group. Thus, reduction of cost for anesthesia stage for the third group stands out against others. It was achieved with the help of reduction of narcotic preparations dosages and also it favored fast postoperative recovery of patients' consciousness. Anesthesiologist's work with the third group of patients at anesthesia stage lasted less time and this fact reduced his remuneration of labor at this stage (Table 4). Occurrence of such economic difference for the third group is the reason of difference of the time required for postoperative recovery of the patients' consciousness in comparison to other groups.

The time of involving of anesthesiologist at anesthesia stage during CUC procedure was less for the third group of patients because of intraoperative reduction of narcotic preparations dosages, which in its turn reduced hypnotic effect and accelerated consciousness recovery process. After analyzing distribution of duties at early postoperative supervision, we can see that it exactly anesthesiologist who is involved in it. Nurses did not take part in supervision of the patients after the end of operative interventions since manipulations were not performed during this period. Therefore, vain involving of manpower resources of senior medical staff of anesthesiology departments is unreasonable. The cost difference of anesthesia stage between the first and the third group is 0,4UAH. Considering the data of Ministry of Health's statistics department that indicate 138 779 CUC procedures performed in Ukraine in 2017, we can calculate potential wage fund saving for one year using the third group's anesthetic combination. According to this calculation, the saving is 55 511,6UAH per year (Table 5).

Table 4. Time spent by medical staff (nurses and anesthesiologists) for performing anesthetic maintenance of CUC to one patient in conditions of different types of anesthesia at different stages of the procedure (min.)

Group	Medical staff	STAGES OF THE PROCEDURE			Total
		Duration of premedication	Duration of anesthesia	Duration of postoperative period	
I	Nurse	16 min.	7 min.	6,41 min.	29,41 min.
	Doctor	0 min.	18,44 min.	0 min.	18,44 min.
II	Nurse	16 min.	7,28 min.	4,69 min.	27,97 min.
	Doctor	0 min.	18,47 min.	0 min.	18,47 min.
III	Nurse	16 min.	7,58 min.	6,56 min.	30,14 min.
	Doctor	0 min.	14,36 min.	0 min.	14,36 min.
IV	Nurse	16 min.	7,17 min.	0 min.	23,17 min.
	Doctor	0 min.	19,26 min.	0 min.	19,26 min.

Table 5. Average value of labor of medical staff in conditions of different types of anesthesia (UAH) (anesthetic maintenance for one patient)

Group	STAGES OF PROVIDING THE MEDICAL SERVICE, PERFORMED BY MEDICAL STAFF			Total
	average cost of premedication	average cost of anesthesia	average cost of postoperative period	
I	1,35 UAH	2,61 UAH	0,54 UAH	4,5 UAH
II		2,64 UAH	0,4 UAH	4,39 UAH
III		2,21 UAH	0,56 UAH	4,12 UAH
IV		2,72 UAH	0 UAH	4,07 UAH



Thus, a conclusion can be made that using dexketoprofen at premedication stage combined with intraoperative 50% reduction of narcotic preparations dosages during anesthetic maintenance of CUC procedures has positive influence on extensive use of manpower resources thanks to reduction of time of postoperative recovery of consciousness.

Positive economic effect of reduction of working time of the fourth group's anesthesiology team was achieved thanks to preventive intraoperative anesthesia. Applicational processing of the uterine cavity's wound surface with bupivacaine solution provided prevention of painful sensations during postoperative period. The pain described by the patients during the whole time of supervision was of slight intensity and did not require additional anesthetization. The highest assessment of pain according to VAS was  $1,563 \pm 0,142$  points. Such pain does not require anesthetization, thus, reduces value of labor during postoperative period to 0UAH. This proves the fact that using the method of preventive intraoperative applicational anesthesia of CUC can have considerable economic influence within the confines of a state. So far, there are no statistical data regarding the number of performed CUC procedures in Ukraine in 2018, but based on the previous year's statistics, expected economy can be calculated and it can be 74 940,66UAH per year at the cost of economy of wage fund. This sum is the result of multiplication of the difference of medical staff's value of labor during intraoperative period of CUC procedure of the first and the fourth groups by the number of CUC procedures performed in 2017 (138 779).

Budgetary funds saving opportunities at the expense of wage

fund economy can be doubled by combining the third and the fourth groups' anesthetic combinations. In such a case, expected economy can reach 130 452,26UAH and it takes into consideration the difference between the first and the fourth groups' anesthetic maintenance of CUC at postoperative period, conditioned by absence of necessity to anaesthetize patients thanks to preventive applicational anesthesia, used for the fourth group, and economy of remuneration of labor at the expense of reduction of time of postoperative recovery of consciousness, which is achieved via using the third group's anesthetic combination: premedication with dexketoprofen and reduction of narcotic analgesics dosage.

Table 7 shows comparative cost of anesthetic maintenance of postoperative period of CUC in conditions of observable types of anesthesia. Positive economic effect of quality increase of postoperative pain syndrome's anesthesia is indisputable. The most economically efficient method of postoperative anesthesia turned out to be preventive intraoperative applicational anesthesia, it completely excluded the necessity to suppress pain after CUC procedure. Therefore, for the fourth group, expenses for anesthetic maintenance of this stage were absent.

General average cost of one anesthetic maintenance of CUC at all stages for the first group was 402,26UAH. The second group and the third group, (the patients in both groups received dexketoprofen for the purpose of additional analgesia of operative intervention), did not significantly differ by cost and were 406,40UAH and 416,08UAH respectively. The cost of anesthesia for the fourth group essentially differs. In comparison to the first group (the control group), it saves is 71,73 UAH for one person and its general

Table 6. Time resources, spent by medical staff (nurses and anesthesiologists) for performing anesthetic maintenance of CUC for one patient in different groups during anesthesia stage (min.)

Group	Medical staff	Anesthesia stage	
		Duration of surgery (min.)	Recovery of consciousness (min.)
I	Nurse	7 min.	0 min.
	anesthesiologist		11,44 min.
II	Nurse	7,28 min.	0 min.
	anesthesiologist		11,19 min.
III	Nurse	7,58 min.	0 min.
	anesthesiologist		6,78 min.
IV	Nurse	7,17 min.	0 min.
	anesthesiologist		12,09 min.

Table 7. Cost of anesthetic maintenance of postoperative period of CUC in conditions of different types of anesthesia

List of medical drugs/items of medical purpose	Cost of medical drugs/items of medical purpose used for postoperative anesthesia of CUC procedure (UAH)			
	I group	II group	III group	IV group
2.5% dexketoprofen trometamol sol-n for injections 25 mg/ml 2 ml/ampule №5	59,20 UAH	31,70 UAH	62,12 UAH	0 UAH
70% ethyl alcohol(for processing of ampules, vials, medical staff's hands) 100ml/vial №1	4,50UAH	3,29UAH	4,61UAH	
medical gloves for surveys, unsterile	14,92 UAH	10,92 UAH	15,28 UAH	
sterile injection syringe, disposable, three-component, 10 ml	2,30 UAH	1,68 UAH	2,36 UAH	
0.9% sodium chloride sol-n for infusions, 9 mg/ml (for composition of solutions) 100ml/vial №1	1,74 UAH	1,28 UAH	1,79 UAH	
expenses on remuneration of labour for nurse	0,54 UAH	0,40 UAH	0,56 UAH	
<b>Total:</b>	<b>83,20 UAH</b>	<b>49,27 UAH</b>	<b>86,72 UAH</b>	<b>0 UAH.</b>

cost is 330,53 UAH. Considering Ministry of Health of Ukraine's statistical data that indicate 138 779 CUC procedures performed in Ukraine in 2017, expected saving is 9 954 617,67UAH per year.

**Conclusion.** When studying economic efficiency of different types of anesthetic maintenance of CUC procedures performed for the patients of active working age in one-day in-patient conditions, it was proven that:

1. Using dexketoprofen at premedication stage combined with intraoperative 50% reduction of narcotic preparations dosages during anesthetic maintenance of CUC procedure has positive economic effect on using manpower resources thanks to reduction of time of postoperative recovery of consciousness and reduction of time of involving of anesthesiologist at the stage of anesthesia – savings can reach 55 511,6UAH per year.
2. Preventive applicational intraoperative anesthesia is able to have certain positive economic effect when forming general cost of remuneration of labor for medical staff involved into performing anesthetic maintenance of CUC thanks to reduction of operating time spent by anesthetist nurse by means of exclusion of necessity of anesthesia at postoperative period – savings equal 74 940,66UAH per year.
3. Budgetary funds saving opportunities at the expense of wage fund economy during anesthetic maintenance of CUC procedure can reach 130 452,26UAH by means of combining of additional use (at premedication stage) of dexketoprofen together with 50% reduction of narcotic preparations dosages and performing intraoperative applicational anesthesia with the help of bupivacaine solution at the expense of reduction of time of involvement of anesthesiologist at the stage of anesthesia and involvement of nurse at the stage of postoperative period.
4. Using the method of preventive intraoperative applicational anesthesia of CUC is able to reduce general expenses for its performing within the confines of a state to 9 954 617,67UAH per year.

## REFERENCES

1. Болух Б. А., Петрушенко В. В., Ткач А. А., Дроненко В. Г., Костюк О. Г., Лисенко С. А., Болух Д. Б., Печевистий О. М., Ковальчук А. П., Одарченко С. П. Діагностика та лікування злоякісних новоутворень/ методичні вказівки для організації самостійної роботи студентів// Підручник. 2012 Вінниця ДП «Державна картографічна фабрика» 2012: с. 196, 206.
2. Закон України «Про оплату праці» 108/95-вр чинна редакція від 01 січня 2017 року;
3. Інтернет-ресурс Центру медичної статистики МОЗ України <http://medstat.gov.ua/ukr/statdov.html>
4. Корнієнко С.М. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок у пізньому репродуктивному та менопаузальному віці // «ScienceRise: Medical Science». 2017; № 6(14): 37-42.
5. Наказ МОЗ України від 18.08.2014 № 574 «Про затвердження Положення про реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення, порядок внесення до нього змін та форм декларації зміни оптово-відпускної ціни на лікарський засіб та виріб медичного призначення», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 09 вересня 2014 року за № 1097/25874.
6. Наказ МОЗ України від 18.08.2014 № 574 «Про затвердження Положення про реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення, порядок внесення до нього змін та форм декларації зміни оптово-відпускної ціни на лікарський засіб та виріб медичного призначення», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 09 вересня 2014 року за № 1097/25874.

7. Орлов Е.М., Соколова О.Н. Категория эффективности в системе здравоохранения // Фундаментальные исследования. 2010; 4: 70-75.
8. Постанова КМУ від 02.07.2014 № 240 «Про референтне ціноутворення на лікарські засоби та вироби медичного призначення, що закуповуються за кошти державного та місцевих бюджетів».
9. Лаптева Е. С., Пяхкель О. Ю. Наркоз и уход за пациентом после наркоза: учебно-методическое пособие. СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова; 2013; 32.
10. Овечкин А.М., Горобец Е.С., Шифман Е.М. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли 2006-2009// 2009; 1: 512-517.
11. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Шойхет Я.Н. Сравнительные клинико-экономические показатели ингаляционной и комбинированной анестезии с использованием севофлурана// Вестник новых медицинских технологий. 2013; Т.XX, №1: 25-27.
12. Татарчук, Т.Ф., Калугина Л.В., Тутченко Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: что нового? // Репродуктивная эндокринология. 2015.; 5 (25): 7–13.
13. Ahonkallio S, Santala M, Valtonen H, Martikainen H. // Cost-minimisation analysis of endometrial thermal ablation in a day case or outpatient setting under different anaesthesia regimens // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 May;162(1):102-4.
14. Clark TJ, Middleton LJ, Cooper NA, Diwakar L, Denny E, Smith P, Gennard L, Stobert L, Roberts TE, Cheed V, Bingham T, Jowett S, Brettell E, Connor M, Jones SE, Daniels JP. A randomised controlled trial of Outpatient versus inpatient Polyp Treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding. // Health Technol Assess. 2015 Jul;19(61):1-194.
15. Keyes GR, Nahai F, Iverson RE, Singer R. Evidence-based medicine and data sharing in outpatient plastic surgery. // Clin Plast Surg. 2013; 40(3): 453-63.
16. Liu AH, Walker J, Gage JC, Gold MA, Zuna R, Dunn ST, Schiffman M, Wentzensen N. Diagnosis of Cervical Precancers by Endocervical Curettage at Colposcopy of Women With Abnormal Cervical Cytology. // Obstet Gynecol. 2017; 130(6): 1218-1225.
17. Rauf R, Shaheen A, Sadia S, Waqar F, Zafar S, Sultana S, Waseem S. Outpatient endometrial biopsy with Pipelle vs diagnostic dilatation and curettage. // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014; 26(2): 145-8.
18. Szostek JH, Wieland ML, Post JA, Sundsted KK, Mauck KF. Update in Outpatient General Internal Medicine: Practice-Changing Evidence Published in 2015. // Am J Med. 2016; 129(8): 879.

## SUMMARY

### ECONOMIC EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS OF ANESTHESIA OF CURETTAGE OF UTERINE CAVITY

<sup>1</sup>Georgiyants M., <sup>2</sup>Iakovlieva L., <sup>3</sup>Kolesnyk A., <sup>4</sup>Vysotska O., <sup>5</sup>Yurchenko O.

<sup>1</sup>Kharkiv Medical Academy Of Postgraduate Education; <sup>2</sup>National University Of Pharmacy, Kharkiv; <sup>3</sup>Academy Of Recreation Technologies and Law, Lutsk; <sup>4</sup>Kharkiv National University Of Radioelectronics; <sup>5</sup>Grigoriev's Institute For Medical Radiology, Kharkiv, Ukraine

Anesthesia of curettage of uterine cavity (CUC) at postoperative period causes additional expenses. Preventive intraopera-

tive anesthesia makes it possible to reduce these expenses and provide significant positive economic effect on state budget. The objective of this research is determination of influence of different methods of anesthesia of CUC on cash value of anesthetic maintenance of CUC and the possibility of saving of budgetary funds.

128 women took part in the research. They underwent the procedure of CUC. Anesthetic maintenance was performed using different medicamental combinations and their dosages. Mathematical calculation of the cost of each CUC stage was done considering the cost of consumables, medical preparations and value of labor of medical staff.

In the course of this research, it was proven that a combination of additional use of dexketoprofen (at the stage of premedication of CUC) and performing preventive intraoperative applicational anesthesia with bupivacaine solution can save 130 452,26UAH of wage fund per year and general budget savings within the confines of a state can each 9 954 617,67UAH per year.

**Keywords:** ambulatory gynecology, curettage of uterine cavity anesthesia, cost savings methods.

## РЕЗЮМЕ

### ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ВЫСКАБЛИВАНИИ ПОЛОСТИ МАТКИ

<sup>1</sup>Георгиянц М.А., <sup>2</sup>Яковлева Л.В., <sup>3</sup>Колесник А.В.,  
<sup>4</sup>Висоцкая Е.В., <sup>5</sup>Юрченко О.Н.

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования; <sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков; <sup>3</sup>Академия рекреационных технологий и права, Луцк; <sup>4</sup>Харьковский национальный университет радиоэлектроники; <sup>5</sup>ГУ «Институт медицинской радиологии им.С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьков, Украина

Проведение обезболивания при выскабливании полости матки (ВПМ) в послеоперационном периоде влечет дополнительные расходы. Превентивное интраоперационное обезболивание имеет возможность сократить расходы и, тем самым, оказать существенный положительный экономический эффект для государственного бюджета. Целью исследования явилось определение влияния различных методов анестезии ВПМ на стоимость его анестезиологического сопровождения и возможность экономии бюджетных средств.

В исследовании приняли участие 128 женщин, которым было проведено ВПМ. Анестезиологическое сопровождение проводили с использованием различных медикаментозных комбинаций и их дозировок. Проводился математический расчет стоимости всех этапов ВПМ с учетом

стоимости расходных материалов, лекарственных средств, труда медицинского персонала.

В ходе исследования доказано, что сочетание дополнительного использования на этапе премедикации ВПМ декскетопрофена и проведения превентивной интраоперационной аппликационной анестезии раствором бупивакаина может сохранить 130 452, 26 грн/год фонда заработной платы, а общая экономия бюджета в рамках государства составит 9 954 617, 67 грн /год.

## რეზიუმე

საშვილოსნოს ღრუს ამოსუფთავების ანესთეზიის სხვადასხვა მეთოდების ეკონომიკური ეფექტურობა

<sup>1</sup>მ. გეორგიანც, <sup>2</sup>ლ. იაკოვლევა, <sup>3</sup>ა. კოლესნიკი,  
<sup>4</sup>ე. ვისოცკაია, <sup>5</sup>ო. იურჩენკო

<sup>1</sup>დიპლომის შემდგომი განათლების ხარკოვის სამედიცინო აკადემია, ხარკოვი; <sup>2</sup>ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი; <sup>3</sup>რეკრეაციული ტექნოლოგიებისა და უფლების აკადემია, ლუცკი; <sup>4</sup>რადიოელექტრონიკის ხარკოვის ეროვნული უნივერსიტეტი; <sup>5</sup>უკრაინის მშპ ს. გრიგორიევის სახ. სამედიცინო რადიოლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

ოპერაციის შემდგომ პერიოდში საშვილოსნოს ღრუს ამოსუფთავების (სლა) გაუმტკივარების ჩატარება იწვევს დამატებით ხარჯებს. პრევენტიულ ინტრაოპერაციულ გაუმტკივარება შესაძლებლობას იძლევა შემცირდეს ხარჯები და მიღწეულ იქნას არსებითი დადებითი ეკონომიკური ეფექტი სახელმწიფო ბიუჯეტისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სლა-ს ანესთეზიის სხვადასხვა მეთოდების ზეგავლენის განსაზღვრა მისი ანესთეზიოლოგიური თანხლების ფულად ღირებულებაზე და ბიუჯეტის სახსრების ეკონომიის შესაძლებლობაზე.

გამოკვლევაში მონაწილეობდა 128 ქალი, რომლებსაც ჩატარდა სლა. ანესთეზიოლოგიური თანხლება ჩატარდა სხვადასხვა მედიკამენტოზური კომბინაციებისა და დოზირების გამოყენებით. ჩატარდა სლა-ს ყველა ეტაპის ღირებულების მათემატიკური გაანგარიშება სახარჯი მასალების, სამკურნალო საშუალებების, სამედიცინო პერსონალის შრომის ღირებულების გათვალისწინებით. გამოკვლევის პროცესში დამტკიცდა, რომ სლა-ს პრემედიკაციის ეტაპზე დექსეტოპროფენის დამატებით გამოყენებით და ბუპივაკაინის ხსნარით პრევენტიული ინტრაოპერაციული სააპლიკაციო ანესთეზიით შეიძლება დაიზოგოს ხელფასის ფონდის 130 452,26 გრნ/წელიწადში, ხოლო ბიუჯეტის საერთო ეკონომიამ სახელმწიფოს ფარგლებში შეადგინოს 9 954 617,67 გრნ/წელიწადში.

## ANTIOXIDANT PROTECTION STATUS AND LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN WOMEN WITH PREMATURE BIRTH IN DIFFERENT TERMS OF GESTATION

<sup>1</sup>Korovay S., <sup>2</sup>Stetsenko S., <sup>2</sup>Bondareva A.

<sup>1</sup>Kharkiv Regional Perinatal Center, Department of Obstetrics, Perinatology and Gynecology, KhMAPO;  
<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

Preterm labor is one of the acute medical, social and demographic problems of the present time [17,18]. They are associated with a number of various factors of reproductive function disorders (genetic, neuroendocrine, immunological, endothelial, hemostasis and others), as well as viral and bacterial infections [1,13]. The complicated etiopathogenesis of premature birth development leads to a deeper study of the specialist in order to determine the effective complex of treatment and prophylaxis measures for the reproductive losses prevention and the remote development of obstetric complications.

Recently, the violation of the antioxidant state of the body is considered among the non-incidence factors [24,20,16]. It is not accidental, because the effects of factors contributing to premature birth is realized by the change in the functioning of cellular and subcellular structures, which are closely related to the antioxidant system.

It is known that metabolic changes aimed at ensuring the vital activity of the mother's body and the development of the fetus during the physiological course of pregnancy occur with the lipoperoxidation activation, which is balanced by antioxidant processes [8,13,14]. For example, after the placenta formation and the influx into the intervertebral space of the maternal blood, the oxygen intensity is significantly increased, causing placental oxidative stress. With a lack of antioxidant resources, this condition, as a rule, is a decline of the metabolic and detachable functions of the placenta, the development of endothelial dysfunction with subsequent fetal development disorder [20,23]. The ambiguity of changes and antioxidant and lipoperoxidic processes violations in the absence of pregnancy is very actively discussed in the literature. The lack of a single concept in the understanding of this issue is of interest to study it in women with premature birth in different terms in order to improve measures for their correction and prevention.

The purpose of the study is examination the dynamics of antioxidant defense indicators and lipoperoxidation processes in women with pregnancy termination different periods.

**Material and methods.** 227 pregnant women who were admitted to the Kharkiv city perinatal center were examined, 190 of them had clinical signs of premature birth in the gestation period of 23-36 weeks. Formation of clinical groups was carried out depending on the term of pregnancy in the form of premature and timely birth. 48 women with early pregnancy termination (mean age 23.6±5.1 years) were included in group I, which ended in childbirth in the period from 23 to 27 weeks. All pregnant women with risk of early pregnancy termination had the following distribution depending on the gestational period: 23-25 weeks - 23 pregnant women (Ia subgroup); 26-27 weeks - 25 pregnant women (Ib subgroup). 142 women were included in group II (mean age 24.7±4.2 years) with late term pregnancy termination in the period from 28 to 36 weeks, which depending on the term of premature birth were divided into subgroups: IIa - 38 people, 28-30 weeks ; IIb - 48 people, 31-33 weeks; IIc - 56 people, 34-36 weeks. The III (control) group included 37 women with a physiological course of pregnancy (mean age 26.1±2.7 years), which ended in childbirth without complications at the time of 38-41 weeks. The criteria for including

women into groups were: young reproductive age, single-pregnancy, absence of gestosis, acute and chronic gynecological and somatic diseases. Diagnosis of preterm labor was carried out in the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix. The research was carried out in compliance with the bioethics principles.

The antioxidant status of women was evaluated for the activity of blood enzymes - superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase (GPx), with the content of reduced glutathione (GSH) and ceruloplasmin (CP), which are characterized by high specificity of action, directed against certain active forms of oxygen. The spectrophotometric method evaluated: activity of erythrocytes SOD (KF 1.15.1.1) by the degree of nitro-blue tetrazolium inhibition of the reduction by superoxide anion radicals, in which colored compounds are formed with a maximum absorption at 540 nm [3]; the activity of catalase (KF1.11.1.6) by the reaction of hydrogen peroxide with molybdenum salts to form a stable colored complex with a maximum absorption at 410 nm [6]; The activity of GPx was estimated (KF 1.11.1.9) at the rate of oxidation of GSH in the presence of tertiary butyl hydroperoxide at a maximum absorption of 340 nm [10]. The colorimetric method was used to determine: the content of GSH at 412 nm by the reaction of the thiol groups with 5,5-dithiobis (2-nitro) -benzoic acid (DTNB) to form a colored thionitrophenyl anion, the amount of which is proportional to the amount of thiol groups reacted with DTNB [17]; The level of the CP was determined at 530 nm by the oxidation reaction of hydrochloric acid paraphenylenediamine [11]. The hemoglobin content for the SOD and GPx activity calculation was determined by a hemoglobin-cyanide method based on the interaction of hemoglobin with iron-bearing potassium oxidation in methemoglobin, which forms a hemoglobin-cyanide with acetone-cyanadirin, whose color intensity is proportional to hemoglobin content.

The state of processes of lipoperoxidation was evaluated by the serum content of their products - diene, malonic dialdehyde (MDA) and Schiff bases (SBs). The content of the dienes was determined by spectrophotometric method at 233 nm with the previous extraction of lipids with a heptane-isopropanol mixture; the content was calculated using a molar extinction coefficient  $\epsilon = 2.2 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . The content of MDA was evaluated by a method based on the reaction with tiobarbituric acid in high temperature and acidic media to form a colored trime-thine complex with a maximum absorption at 532 nm [15,7], the content was calculated using a molar extinction coefficient  $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . The Schiff bases were extracted with a chloroform-methanol mixture followed by spectrofluorimetric determination at an excitation wavelength of 360 nm and a wavelength of 430 nm [27].

The statistical processing of the obtained results was carried out using licensed standardized packages of multivariate statistical analysis Statistica 6.1. Given the lack of normal data sharing, Median Samples (Me), the values of the lower (Q25) and upper (Q75) quartiles were used. Comparison of the indices in the groups was carried out using the non-parametric Mann-Whitney test.

**Results and their discussion.** Reduced SOD activity in the blood were found in women of group I in relation to women of



group III with the most pronounced in subgroup Ia - by 44%, than in Ib subgroup - by 27% ( $p<0.001$ ) (Table 1). On the contrary, the median SOD activity was increased in women of group II ( $p=0.002$ ) by 17% in relation to women in group III. However, it should be noted the different dynamics of changes in the activity of enzyme in subgroups: decrease ( $p=0,033$ ) by 16% in IIa subgroup, increase ( $p\leq 0,0018$ ) by 20% and 37% in IIb and IIc subgroups, respectively. It was also found that there was decrease in the SOD activity in patients by 44% ( $p<0.001$ ) in the early stages of the pregnancy's inability to relate to women at a later stage. Output of SOD activity outside the lower range of group III was registered in 26 cases (54%) in group I, in 11 cases (29%) in the second group, while in the remaining values of activity of SOD, the values of group III were exceeded. The excess of the upper indicator of the III group was noted in subgroup IIb in 10 cases (21%), and in the IIc subgroup - in 21 cases (38%) in the absence of the rest of this trend.

An isolated assessment of SOD activity does not reflect a complete picture of the antioxidant state, which is due to its close interaction with catalase. The results showed no significant changes ( $p=0.6102$ ) from the mean of catalase activity in blood serum of group I in relation to women of group III (Table 1). However, there was an increase ( $p=0.0015$ ) of activity on average by 28% in women of the Ia subgroup, and its decrease ( $p=0.0302$ ) by 16% in women Ib subgroups. The indicator level in subgroup I goes beyond the upper limit of the range of group III, in 9 (39%) cases and in 8 (32%) cases Ib subgroups - beyond the lower value. Significant increase ( $p<0.001$ ) of catalase activity (by 91%) was observed in patients of group I when compared with patients in group II. The average activity of catalase decreased ( $p<0.001$ ) by 45% in women of group II. The activity of catalase was lower than the range of values of group III in 96 (68%) group II. Decrease of enzyme activity was observed in the subgroups of women whose pregnancy ended with childbirth at the time of 28-30 weeks on average by 12% ( $p=0.035$ ), and in terms of 31-33 and 34-36 weeks - by 57% ( $p<0.001$ ).

Attention is drawn to the nature of the changes in the SOD and catalase activity in women Ia, IIb and IIc in subgroups, which may be due to cross-regulation of the enzymes activity [25]: for catalase, hydrogen peroxide is a positive effector, and the superoxide anion radical is negative, for the SOD - vice versa.

The SOD/ catalase coefficient was calculated for a more detailed description of the antioxidant protection first line state. The results showed a decrease ( $p<0.001$ ) in group I on average by 33%, es-

pecially due to the value in the Ia subgroup - by 57% ( $p<0.001$ ), whereas in the subgroup Ib this was unlikely ( $p=0.224$ ) It was only 10%. The mean value of the SOD/catalase in women of group II, on the contrary, was significantly increased ( $p<0.001$ ) by 143% for women in group III without probable ( $p=0.747$ ) changes in subgroup IIa and probable in subgroups IIb and IIc (by 176 % and 220% respectively). It should be noted a decrease ( $p<0,001$ ) of the coefficient value in individuals of group I in relation to the value of persons in group II by 72%. The possible decrease in the ratio of SOD/catalase in women with abortion in early stages (23-27 weeks) in relation to women with normal course of pregnancy indicates a reduced generation of hydrogen peroxide, the main supplier of which is the effect of SOD, whose activity in this group is lowered. The mixed effects of hydrogen peroxide have been proved: on the one hand, it is considered as a factor of damage to cell membranes, and on the other hand in surplus quantities as a factor in the hyperpolarization of endothelial cells, which may contribute to increased circulation processes in the uterine and fetal circulatory circulation due to the formation of an endothelium of independent vasodilation [12]. The revealed increase in the ratio of SOD / catalase in women with premature birth (28-36 weeks), on the contrary, indirectly indicates an increased generation of hydrogen peroxide due to the increasing activity of SOD, reflecting the stresses of reactions associated with the formation of the endothelium of independent vasodilation and its consequences. It has been shown that SOD is an inducible enzyme, therefore, an increase in its activity in women of group II can also be attributed to the increased generation of a cytotoxic superoxide anion radical.

Consequently, in women with pregnancy termination in the period of 23-25 weeks it is possible to create an imbalance in the work of enzymes of the first line of antioxidant defense in the direction of catalase activation, whereas in women with pregnancy termination in the term of 31-33 and 34-36 weeks - in the direction SOD activation. Reducing the enzymes activity in the first line of antioxidant defense is possible in patients with a risk of pregnancy termination in terms of 26-27 and 28-30 weeks, more pronounced for SOD. Data on the reduction of SOD activity in case of pregnancy termination is in the literature [5], and the authors consider the use of this indicator as a marker for diagnosing this condition.

The assessment of the changes direction in serum GPx activity showed no significant changes ( $p=0.501$ ) in group I when compared with group III (Table 1). At the same time, in the II group, an increase ( $p<0.001$ ) of the arithmetic mean of the GPx activity

Table 1. The activity of antioxidant enzymes in the women's blood of observation groups (Me (Q25; Q75))

Indicator	Group I (23-27), n=48		Group II (28-36), n=142			Group III (38-41) n=37
	Ia (23-25) n=23	Ib (26-27) n=25	IIa (28-30) n=38	IIb (31-33), n=48	IIc (34-36) n=56	
Superoxidedismutase, mcc/mg Hb	0,24 (0,18; 0,35) <sup>1</sup>		0,50 (0,38; 0,59) <sup>1,2</sup>			0,40 (0,32; 0,48)
	0,21 (0,15; 0,28) <sup>1</sup>	0,26 (0,22; 0,38) <sup>1</sup>	0,34 (0,20; 0,47) <sup>1</sup>	0,52 (0,41; 0,57) <sup>1</sup>	0,57 (0,49; 0,65) <sup>1</sup>	
Catalase, mcat/g Hb	6,8 (4,9; 8,2)		3,1 (2,3; 4,0) <sup>1,2</sup>			6,2 (5,2; 7,7)
	8,1 (6,8; 10,1) <sup>1</sup>	5,3 (3,8; 6,8) <sup>1</sup>	5,4 (3,9; 6,6) <sup>1</sup>	2,8 (2,3; 3,6) <sup>1</sup>	2,5 (1,9; 3,3) <sup>1</sup>	
Glutathioneperoxidase, mkkat/g Hb	7,65 (6,4; 8,85)		9,6 (7,8; 11,2) <sup>1,2</sup>			7,7 (6,8; 9,2)
	7,5 (6,3; 8,5)	7,8 (6,5; 9,0)	9,1 (7,6; 10,6) <sup>1</sup>	9,4 (7,9; 10,8) <sup>1</sup>	9,8 (8,2; 11,6) <sup>1</sup>	

note: <sup>1</sup> – Differences from Group III are statistically significant at the level  $p<0,05-0,001$ ;

<sup>2</sup> – the differences between I and II groups are statistically significant at the level  $p<0,05-0,001$

Table 2. The content of ceruloplasmin and reduced glutathione in women's serum of observation groups (Me (Q25; Q75))

Indicator	I group (23-27), n=48		II group (28-36), n=142			III group (38-41) n=37
	Ia (23-25) n=23	Ib (26-27) n=25	Ia (28-30) n=38	Ib (31-33), n=48	Ic (34-36) n=56	
Ceruloplasmin, μM/l	7,65 (6,4; 8,9) <sup>1</sup>		8,65 (7,7; 10,0) <sup>1,2</sup>			3,8 (2,8; 5,3)
	7,5 (6,3; 8,8) <sup>1</sup>	7,8 (6,6; 9,3) <sup>1</sup>	7,85 (6,4; 8,8) <sup>1</sup>	9,15 (7,7; 10,3) <sup>1</sup>	8,8 (7,9; 9,9) <sup>1</sup>	
Recovered glutathione, mM/l	1,33 (1,24; 1,46) <sup>1</sup>		1,92 (1,71; 2,42) <sup>1,2</sup>			1,69 (1,54; 1,78)
	1,30 (1,24; 1,46) <sup>1</sup>	1,36 (1,27; 1,43) <sup>1</sup>	1,54 (1,33; 1,73) <sup>1</sup>	1,84 (1,72; 1,94) <sup>1</sup>	1,81 (1,69; 2,01) <sup>1</sup>	

note: <sup>1</sup> - differences from group III are statistically significant at the level  $p < 0,05-0,001$ ;

<sup>2</sup> - the differences between I and II groups are statistically significant at the level  $p < 0,05-0,001$

Table 3. The content of lipoperoxidation products in the women's blood of observational groups (Me (Q25; Q75))

Indicator	I group (23-27), n=48		II group (28-36), n=142			III group (38-41) n=37
	Ia (23-25) n=23	Ib (26-27) n=25	Ia (28-30) n=38	Ib (31-33), n=48	Ic (34-36) n=56	
Dienes, μM/l	40,5 (32,8; 47,0) <sup>1</sup>		48,5 (40,2; 55,9) <sup>1,2</sup>			30,5 (26,4; 35,8)
	38,4 (31,3; 44,4) <sup>1</sup>	43,4 (35,8; 48,0) <sup>1</sup>	39,2 (32,5; 43,8) <sup>1</sup>	50,0 (40,1; 55,8) <sup>1</sup>	53,2 (45,5; 63,3) <sup>1</sup>	
Malondialdehyde, μM/l	22,3 (18,3; 30,5) <sup>1</sup>		18,7 (13,9; 22,2) <sup>1,2</sup>			8,81 (7,22; 10,9)
	26,5 (18,8; 36,7) <sup>1</sup>	21,1 (17,4; 27,7) <sup>1</sup>	20,4 (15,6; 28,8) <sup>1</sup>	19,8 (17,1; 22,7) <sup>1</sup>	14,3 (9,05; 19,7) <sup>1</sup>	
Schiff base, conditional units	38,9 (30,6; 41,0) <sup>1</sup>		30,6 (25,0; 39,2) <sup>2</sup>			27,8 (21,0; 34,4)
	39,3 (34,6; 43,2) <sup>1</sup>	38,3 (29,2; 40,6) <sup>1</sup>	35,6 (30,4; 40,5) <sup>1</sup>	33,3 (27,1; 39,9) <sup>1</sup>	27,3 (20,8; 33,2)	

note: <sup>1</sup> - differences from group III are statistically significant at the level  $p < 0,05-0,001$ ;

<sup>2</sup> - the differences between I and II groups are statistically significant at the level  $p < 0,05-0,001$

was noted at 24% (IIa subgroup - 23%, IIb subgroup - 22%, IIc subgroup - 27%). The GPx activity was beyond the upper limit of group III in 37 (26%) of group II, while the rest crossed over with it.

Tripeptide - glutathione refers to the main cellular antioxidants. Probable ( $p < 0,001$ ) in relation to women in group III decrease in the mean value of GSH concentration by 20% was observed in blood serum of women of group I (Table 2). Changing the content of this indicator by subgroups was almost at the same level. The probable differences ( $p < 0,001$ ) were found when comparing the distribution of the indicator in groups I and II with each other: a decrease of 32% in the content of the tripeptide in individuals of group I in relation to persons in group II. In group II, on the contrary, the probable ( $p < 0,001$ ) increase in the level of GSH was observed on average by 18%, but the subgroups recorded a multi-directional pattern: a decrease of 8% in patients of the IIa subgroup ( $p = 0,0197$ ), an increase of 11% IIb and IIc subgroups ( $p < 0,001$ ). The level of GSH went beyond the lower range of the range only in 8 (6%) cases of Group III, and beyond the upper limit in 46 (42%) cases.

Consequently, taking into account the increased activity of GPO, which has pseudocatalase activity and the ability to neutralize hydroperoxides of higher fatty acids, against the backdrop of the increase in the GSH level in women of group II, unlike women with physiological pregnancy, represents a significant contribution to the antioxidant defense of antioxidants of the second line, whereas in women Group I there is an imbalance in their action.

The CP is the main blood antioxidant that protects the plasma lipoproteins and lipids of cell membranes from peroxidation [22]. An increase in the CP level ( $p < 0,001$ ) in patients of Group I was observed on average by 87% in relation to Group III (Table

2). The increase in CP in Ia and Ib subgroups was 83 and 90% respectively. Also, probable changes were detected ( $p = 0,0014$ ) in relation to the values of group II. It should be added that the values of concentration of CP went beyond the upper range of the group III in 22 women (46%) of group I. The CP content was also increased by an average of 117% ( $p < 0,001$ ) (IIa subgroup - 90%, subgroup IIb - 125%, subgroup IIc - 128%) in blood serum of patients in group II. The value of the CP level exceeded the upper indicator of the III group in 108 people (76%). The CP content was also increased by an average of 117% ( $p < 0,001$ ) in blood serum of patients in group II (IIa subgroup - 90%, subgroup IIb - 125%, subgroup IIc - 128%). The value of the CP level exceeded the upper indicator of the III group in 108 (76%) people.

It should be noted the properties of the CP: on the one hand it is a protein of inflammation acute phase, and on the other - a protein with strong antioxidant properties. Increasing the CP level in all groups of women more likely reflects an adaptive reaction to increased formation of active forms of oxygen, taking into account the detected imbalance in the first and second lines of antioxidants work.

In the analysis of the effectiveness antioxidant protection mechanisms, a significant value is their correlation with the lipoperoxidation processes activity [12]. In the blood serum of women in group I, a significant increase ( $p < 0,001$ ) was observed ( $p < 0,001$ ) when compared with women in group III, increasing the arithmetic mean of dieths by 30%, MDA by 178%, and SBs by 28%. Compared with group II of women, there was a decrease ( $p < 0,001$ ) of dienes by 17% and an increase in MDA and SBs in 34 and 18% respectively (Table 3). The growth ( $p < 0,0012$ ) of lipoperoxidation prod-



ucts was 23%, 200% and 33%, respectively for dienes, MDA and SBs, and Ib subgroups were 37%, 144%, and 25% for subgroup Ia patients. Probable ( $p < 0.001$ ) increase in the content of dynees by 55%, MDA was 106% recorded in women of group II, while for the level of SBs, no probable changes were detected ( $p = 0.079$ ). The increase ( $p < 0.026$ ) of dienes was 26 and 58%, MDA - 142 and 121%, and SBs - 24 and 14% in patients IIa and IIb subgroups. An increase ( $p < 0.001$ ) of the averaged value of dienes and MDA levels was 74% and 67%, respectively, in women of subgroup IIc at a practically unchanged SBs level ( $p = 0.437$ ).

The coefficients of SBs/(diene + MDA) and diene/MDA were calculated to determine the directional dynamics of lipoperoxidation processes. The results showed a decrease ( $p < 0.001$ ) of the arithmetic mean value of the SBs/(diene + MDA) ratio in women of the 1st and 2nd groups by 20 and 32% compared to the women of the III group, which indicates the activity of the lipoperoxidation processes at the primary and secondary products level. The reduction of the diene / MDA factor in group I by an average of 51% ( $p < 0.001$ ) and in group II by 18% ( $p = 0.005$ ) indicates the orientation of the processes towards the formation of a cytotoxic secondary product - MDA. A similar dynamics was determined by subgroups, except for the subgroup IIc, where the value of the coefficient of diene / MDA practically equaled the value of group III ( $p = 0.252$ ).

Consequently, the imbalance in the antioxidant defense work in women with a pregnancy termination, especially in the term of 23-30 weeks, causes the oxidative stress development due to excess production of active forms of oxygen and the intensification of lipoperoxidation processes. Many researchers attribute the emergence of complications of pregnancy with oxidative stress of the systemic or local nature, which can provoke a change in the tone of myometrium, the destruction of cellular structures of the placenta, modification of the oxygen regime of embryonic tissues, and so on [2,4,9,18,19,21]. Literary sources do not exclude the fact that high levels of oxygen active forms generation can initiate inflammation and promote its spread, causing apoptosis of placental tissues [14]. Reduction of antioxidant reserves and intensification of lipoperoxidation processes in pregnant women may be pathogenetic factors in the development of premature birth. Therefore, timely detection of initial manifestations of imbalance in antioxidant status may prevent pregnancy loss early in life.

**Conclusions.** 1. In women with pregnancy termination in the period of 23-36 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy, which ended with childbirth without complications in the period of 38-41 weeks, there is an imbalance in the work of first and second lines antioxidants of antioxidant defense, which provokes the generation of oxygen excessive amounts active forms, initiating processes of lipoperoxidation with the essential malonic dialdehyde formation.

2. In women with termination of pregnancy in the early stages of 23-27 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy there is a tension in antioxidant defense with a significant increase in lipoperoxidation, which is confirmed by a decrease in the activity of SOD (34%), the content of VH (20%) against the backdrop of an increase in the level of CP (87%), diene (30%), MDA (by 178%), SBs (by 28%) with an ambiguous change in the activity of catalase - an increase of 28% in the period of 23-25 weeks, a decrease by 16% in the period of 26-27 weeks.

3. In women with termination of pregnancy in late periods of 28-36 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy, the inclusion of compensatory reactions of antioxidant defense against the background of lipoperoxidation increase is observed, which is confirmed by an increase in the

activity of SOD (17%), GPx (24%), CP (117%), diethine (by 55%), MDA (by 106%), and SBs (by 18%) with a decrease in catalase activity (by 45%).

4. The antioxidant protection imbalance of the body and the intensification of lipoperoxidation processes is one of the components of pregnancy termination pathogenesis and may contribute in combination with other complications.

## REFERENCES

1. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури) / І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2017. – № 3 (119). – С. 113-117.
2. Высоких М.Ю. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах / Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Суханова Ю.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 62-67.
3. Гуревич В.С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В.С. Гуревич, К.Н. Конторицинова, С.В. Шапилина // Лабораторное дело, 1990. – №4. – С. 44-47.
4. Доброхотова Ю. Э. Окислительный стресс в плаценте при физиологической и патологически протекающей беременности / Ю. Э. Доброхотова, Т. А. Иванова, Н. В. Гуляева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога 2008;6:33-35.
5. Козлова Н.М. Активность ферментов антиоксидантной защиты и окисление мембранных белков эритроцитов при некоторых патологиях беременности / Козлова Н.М., Касько Л.П., Кутько А.Г., Петрович В.А. и др. // Вестник национальной академии наук Беларуси. Серия медицинские науки. – 2010. – № 3. – С. 97-102.
6. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
7. Косухин А. Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопранол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Косухин, Б. С. Ахметова // Лабораторное дело. - 1987. - № 6. - С. 335-337.
8. Красный А.М. Окислительный стресс припреэклампсии и при нормальной беременности / Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Волгина Н.Е., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Беднягин Л.А // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 5. - С. 90-93.
9. Милованов А.П. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека / Милованов А.П., Радзинский В.Е., Болтовская М.Н. // Акушерство и гинекология 2004;4:15-18.
10. Моин В.И. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.И. Моин // Лабораторное дело. - 1986. - № 12. - С. 724-727.
11. Мошков К.А. Активность и содержание церулоплазмينا в крови людей при острой и хронической алкогольной интоксикации / Мошков К.А., Бурмистров С.О., Усатенко М.С. и др. // Фармакология и токсикология. – 1986. – № 1. – С. 92-96.
12. Олемпијева Е.В. Биохимические механизмы повреждающего действия активных форм кислорода при беременности / Е.В. Олемпијева // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. - 2009. - № 6. – С. 57-61.
13. Соснова Е.А. Патологическая роль свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности / Соснова Е.А., Болевич С.Б., Покальнева М.Ш. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева 2016; 3(3): 136-140.
14. Торгладзе М.Л. Активность антиоксидантных фермен-

- тов крови при физиологически протекающей и осложненной преэклампсией беременности / Торгладзе М.Л., Кинтрая Н.П., Паркаули М.Г., Саникидзе Т.В. // *Georgian Medical News* - 2013. - № 2 (215). - С. 12-16.
15. Федорова Т. Н. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии / Т. Н. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Г. Ларский // *Лабораторное дело*. - 1983. - № 3. - С. 25-28.
16. Шевелькова А.А. Особенности окислительной модификации белков и функционального состояния эритроцитов при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью / А.А. Шевелькова, С.К. Айламазян, И.И. Евсюкова // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2015. - Т. LXIV, Вып. 5. - С. 62-68.
17. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione sulfide in biological samples // *Methods Enzymol.* 1985; 113: 548-555.
18. Baban, R.S. Oxidative stress in recurrent pregnancy loss women // *Saudi medical journal*. - 2010. - Vol. 31 (7). - P. 759-763.
19. Biondi C. The role an modulatuionof the oxidative balance in pregncy / C. Biondi, B. Pavan, L. Lughhi // *Curr. Pharm. Des.* - 2007. - Vol. 87. - P. 245-313.
20. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: preeclampsia - from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction // *Placenta* / - 2009. - Vol. 30. - P. 55-65.
21. Ghneim H.K., Alsheblly M.M. Biochemical markers of oxidative stress in Saudi women with recurrent miscarriage // *J. Korean Med. Sci.* - 2016. - Vol. 31. - P. 98-105.
22. Guhrer O.H., Ozgunes H., Beksac M.S. Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity values in preeclamptic pregnancies // *Clin. Biochim.* 2000; 34:505-506.
23. Jauniaux E., Burton G.J. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* - 2016. - Vol. 45 (8). - P. 775-785.
24. Margarita E. Ahumada-Barrios. Risk Factors for premature birth in a hospital/ Margarita E. Ahumada-Barrios, German F. Alvarado// *Rev. Latino-Am. Enfermagem*.- 2016.- Vol.24.-P.1-8.
25. Marklund S.L. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung // *Biochem. J.* - 1984.- Vol. 220. - P. 269- 272.
26. Pereira A.C., Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies // *Cell Biol. Toxicol.* - 2014. - № 30. - P. 301-312.
27. Rice-Evans C.A. *Techniques in Free Radical Research* / Rice-Evans C.A., Symons M. C. R. - Elsevier, 1991. - 309.

## SUMMARY

### ANTIOXIDANT PROTECTION STATUS AND LIPOPEROXIDATION PROCESSES IN WOMEN WITH PREMATURE BIRTH IN DIFFERENT TERMS OF GESTATION

<sup>1</sup>Korovay S., <sup>2</sup>Stetsenko S., <sup>3</sup>Bondareva A.

<sup>1</sup>Kharkiv Regional Perinatal Center, Department of Obstetrics, Perinatology and Gynecology, KhMAPO; <sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Ukraine

The purpose of the study is examination the dynamics of antioxidant defense indicators and lipoperoxidation processes in women with pregnancy termination different periods.

227 pregnant women were examined, 190 of them had clinical signs of premature birth in the gestation period of 23-36 weeks. Formation of clinical groups was carried out depending on the term of pregnancy in the form of premature and timely birth. 48 women with early pregnancy termination were included in group I, which

ended in childbirth in the period from 23 to 27 weeks. All pregnant women with risk of early pregnancy termination had the following distribution depending on the gestational period: 23-25 weeks - 23 pregnant women (Ia subgroup); 26-27 weeks - 25 pregnant women (Ib subgroup). 142 women were included in group II with late term pregnancy termination in the period from 28 to 36 weeks, which depending on the term of premature birth were divided into subgroups: IIa - 38 people, 28-30 weeks; IIb - 48 people, 31-33 weeks; IIc - 56 people, 34-36 weeks. The III (control) group included 37 women with a physiological course of pregnancy, which ended in childbirth without complications at the time of 38-41 weeks. The criteria for including women into groups were: young reproductive age, single-pregnancy, absence of gestosis, acute and chronic gynecological and somatic diseases. Diagnosis of preterm labor was carried out in the presence of abdominal pain syndrome and structural changes in the cervix. The research was carried out in compliance with the bioethics principles.

In women with pregnancy termination in the period of 23-36 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy, which ended with childbirth without complications in the period of 38-41 weeks, there is an imbalance in the work of first and second lines antioxidants of antioxidant defense, which provokes the generation of oxygen excessive amounts active forms, initiating processes of lipoperoxidation with the essential malonic dialdehyde formation. In women with termination of pregnancy in the early stages of 23-27 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy there is a tension in antioxidant defense with a significant increase in lipoperoxidation, which is confirmed by a decrease in the activity of superoxide dismutase (34%), an increase in the level of ceruloplasmin (87%), diene (30%), malonic dialdehyde (by 178%), Schiff bases (by 28%) with an ambiguous change in the activity of catalase - an increase of 28% in the period of 23-25 weeks, a decrease by 16% in the period of 26-27 weeks. In women with termination of pregnancy in late periods of 28-36 weeks in relation to women with the physiological course of pregnancy, the inclusion of compensatory reactions of antioxidant defense against the background of lipoperoxidation increase is observed, which is confirmed by an increase in the activity of SOD (17%), glutathione peroxidase (24%), CP (117%), diethine (by 55%), MDA (by 106%), and SBs (by 18%) with a decrease in catalase activity (by 45%).

The antioxidant protection imbalance of the body and the intensification of lipoperoxidation processes is one of the components of pregnancy termination pathogenesis and may contribute in combination with other complications.

**Keywords:** premature birth, lipoperoxidation processes, pregnancy termination, antioxidant processes.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

Коровай С.В., Стеценко С.О., Бондарева А.В.

<sup>1</sup>Харьковский областной перинатальный центр, отделение акушерства, перинатологии и гинекологии, ХМАПО; <sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования является изучение динамики показателей антиоксидантной защиты и процессов липопероксидации у женщин с прерыванием беременности в разные периоды.

Обследовано 227 беременных женщин, у 190 из них отмечались клинические признаки преждевременных родов в период беременности 23-36 недель. Формирование клинических групп проведено в зависимости от срока беременности с учетом преждевременных и своевременных родов. В I группу были включены 48 женщин с ранним прерыванием беременности, которая закончилась родами в период от 23 до 27 недель. Все беременные женщины с риском раннего прерывания беременности были распределены в зависимости от периода беременности: 23-25 недель - 23 беременных женщин (подгруппа Ia); 26-27 недель - 25 беременных женщин (подгруппа Ib). 142 женщины с поздним сроком прерывания беременности в период от 28 до 36 недель составили II группу, которая в зависимости от срока родов разделена на 3 подгруппы: IIa - 38 женщин, 28-30 недель;

IIb - 48 женщин, 31-33 недели; IIc - 56 женщин, 34-36 недель. III группу (контрольная) составили 37 женщин с физиологическим течением беременности и родами без осложнений на 38-41 неделе. Критериями включения женщин в группы явились: молодой репродуктивный возраст, одноплодная беременность, отсутствие гестоза, острых и хронических гинекологических и соматических заболеваний. Диагностика преждевременных родов проводилась при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки. Исследование проводилось в соответствии с принципами биоэтики.

Результаты исследования позволяют предположить, что дисбаланс антиоксидантной защиты организма и интенсификация процессов липопероксидации в сочетании с рядом других осложнений способствуют прерыванию беременности.

### რეზიუმე

ანტიოქსიდაციური დაცვის და ლიპოპეროქსიდაციის პროცესების მდგომარეობა ქალებში ვადამდელი მშობიარობით გესტაციის სხვადასხვა ვადაზე

<sup>1</sup>ს. კოროვაი, <sup>2</sup>ს. სტეცენკო, <sup>2</sup>ა. ბონდარევა

ხარკოვის საოლქო პერინატალური ცენტრი, მენაობის, პერინატოლოგიისა და გინეკოლოგიის განყოფილება;  
ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი<sup>2</sup>, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ანტიოქსიდაციური დაცვის და ლიპოპეროქსიდაციის პროცესების დინამიკის შეფასება ქალებში სხვადასხვა ვადაზე ორსულობის შეწყვეტისას.

გამოკვლეულია 227 ორსული, მათგან 190-ს აღენიშნებოდა ნაადრევი მშობიარობის კლინიკური ნიშნები ორსულობის 23-26 კვირას. კლინიკური ჯგუფები შედგა ორსულობის ვადის მიხედვით და ნაადრევი და დროული მშობიარობის გათვალისწინებით. I ჯგუფში ჩართული იყო 48 ქალი ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტით, რომელიც დამთავრდა 23-27 კვირის პერიოდში. ყველა ორსული ნაადრევი მშობიარობის რისკით განაწილდა ორსულობის ვადის მიხედვით: 23-25 კვირა – 23 ორსული, ქვეჯგუფი Ia; 26-27 კვირა - 25 ორსული, ქვეჯგუფი Ib. 142 ქალმა ორსულობის გვიან ვადაზე (28-36 კვირა) შეადგინა II ჯგუფი, რომელიც მშობიარობის ვადის მიხედვით განაწილდა სამ ქვეჯგუფად: IIa –

38 ქალი, 28-30 კვირა; IIb – 48 ქალი, 31-33 კვირა; IIc – 56 ქალი, 34-36 კვირა. III, საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 37 ორსულმა ორსულობის ფიზიოლოგიური მიმდინარეობით და მშობიარობით გართულებების გარეშე 38-41 კვირას. ჯგუფებში ქალების ჩართვის კრიტერიუმები იყო: ახალგაზრდა რეპროდუქციული ასაკი, ერთნაყოფიანი ორსულობა, გესტოზის არარსებობა, მწვავე და ქრონიკული გინეკოლოგიური და სომატური დაავადებების არარსებობა. ნაადრევი მშობიარობის დიაგნოსტიკა ტარდებოდა აბდომინური სინდრომის არსებობით და საშვილოსნოს ყელის სტრუქტურული ცვლილებებით. კვლევა ჩატარდა ბიოეთიკის პრინციპების შესაბამისად. კვლევის შედეგები იძლევა საფუძველს ვარაუდისათვის, რომ ორგანიზმის დაცვის ანტიოქსიდაციური სისტემის დისბალანსი და ლიპოპეროქსიდაციის პროცესების ინტენსიფიკაცია, სხვა გართულებებთან ერთად, ხელს უწყობს ორსულობის შეწყვეტას.

## SUCCESSFUL TREATMENT OF A PROLACTINOMA (CASE REPORT)

Pasyechko N., Naumova L., Krytskyy T., Kulchinska V.

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine*

A menstrual cycle is based on a system of multiplex biochemical reactions which are controlled by central nervous system (cortex, subcortical centers), endocrine organs (adrenals, thyroid gland), genitals. All of them are responsible for regulating the cycle.

The failure of the menstrual cycle shows the failure of some internal organs. The main reasons which provoke the failure of the menstrual cycle are: abnormal (in case of chronic diseases), physiological (stress, diet, climate changes), and medicamentous (appears as a result of taking some specific drugs or, on the contrary – abrogation to take them)

One of the most principal and frequent reasons that cause the failure of the menstrual cycle are diseases of ovaries, for example, the infections of pelvic organs and genitals caused by Chlamydia, Ureaplasma, Mycoplasma. Another reason is the dysfunction of hypothalamic-pituitary system and thyroid gland. In case of hormone changes the menstrual cycle becomes irregular. Moreover, external factors, such as climate changes, excessive exercises, smoking, alcohol, drugs, diet, stress can also influence the regularity of the menstrual cycle. Besides, the irregular menstrual cycle is found in patients who take some hormone drugs, antidepressants, anticoagulants. In some episodes the failure of the menstrual cycle is a hereditary disease.

Nowadays the positive dynamics among the women of child-bearing age is observed in Ukraine, who, when planning pregnancy, go through the comprehensive survey, which, in its turn, includes laboratory-instrumental diagnostics and different specialists' consultations, especially – endocrinologists.

One of the relatively rare cause of female infertility is prolactinoma - hormonally active pituitary tumor that secretes excessive quantity of prolactin. Normally, prolactin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone regulate on reproduction and sexual function in women. These hormones provide synthesis of estrogens, regulate the menstrual cycle and ovulation. Excess prolactin production is leading to anovulation and women infertility. To sum up, during pregnancy planning women have to pass blood tests, undergo a gynecologist's as well as endocrinologist's full examination.

Prolactinomas belong to the group of benign adenomas, most often found among pituitary tumors (up to 30%), extremely rarely become malignant and observed in women of the child-bearing age group 6-10 times more often than in men. The size of prolactinoma usually does not exceed 2-3 mm, but in men, as a rule, there are large adenomas more than 1 cm in diameter.

Prolactinomas are hormone-active pituitary adenomas secreting prolactin - a "milk hormone" that stimulates postpartum lactation in women. Normally, in smaller quantities, prolactin is produced in men. Together with luteinizing and follicle-stimulating hormones, prolactin has a regulating effect on reproduction and sexual function. In women, these hormones provide estrogen synthesis, regulation of the menstrual cycle and ovulation, in men - testosterone production and sperm activity.

Excess of prolactin, secreted by prolactinoma (hyperprolactinemia), suppresses estrogenogenesis in women and leads to anovulation and infertility. In men, prolactin-secreting adenoma causes erectile dysfunction, gynecomastia and loss of libido

The reasons of the prolactinomas growth is not known. However, in some patients with pituitary adenomas (including pro-

lactinoma), genetic disorders are noted - multiple endocrine neoplasia type I - a hereditary disease characterized by excessive secretion of the hormones of the parathyroid, pancreas, pituitary and multiple peptic ulcers. In some cases, there is a tendency to the hereditary growth of prolactinomas.

Modern endocrinology, together with genetics research, continues to identify genes responsible for the occurrence of prolactinomas.

*Classification of prolactinomas.*

By their size and location within the pituitary fossa, prolactinomas are divided into two groups:

- intracellular microprolactinomas - prolactin-secreting adenomas with a diameter of up to 1 cm, not extending from the Turkish saddle;

- extracellular macroprolactinomas - prolactin-secreting adenomas with a diameter of more than 1 cm, extending beyond the limits of the Turkish saddle.

The sizes of prolactinomas influence the symptoms caused by local deformation and determine the choice of method of treatment.

*Symptoms of prolactinomas*

Manifestations of prolactinomas can be caused by both elevated levels of prolactin and tumor compression of the surrounding brain tissues. The severity of symptoms depends on the size of prolactinomas. When macroprolactinomas compressing the optic nerves, visual disturbances are noted (narrowing of the visual fields, difficulty in recognizing lateral objects, double vision). Macroprolactinoma compression of the optic chiasm can lead to blindness.

Large prolactinomas cause symptoms of Central nervous system: headaches, depression, anxiety, irritability, emotional instability. In addition, macroprolactinomas, putting pressure on the pituitary gland, cause a violation of the production of other hormones of this gland.

*The symptoms of prolactinomas in women*

Early manifestation of prolactinoma in women is the change in the rhythm of the menstrual cycle from oligo- and opsymenorrhea to amenorrhea. Violation of the formation of follicle-stimulating and luteinizing hormones leads to a lack of ovulation and the impossibility of conception.

The physiological effect of prolactin is manifested in the production and secretion of milk from the mammary glands (galactorrhea) in the absence of pregnancy. Milk can be released drop by drop when pressed on the nipple, or independently - periodically or permanently. Galactorrhea in prolactinoma is not associated with diseases of the mammary glands, including breast cancer, but often causes the subsequent development of mastopathy.

Hyperprolactinemia, accompanying the development of prolactinomas, leads to the leaching the minerals from bone tissue and the development of osteoporosis. Osteoporosis, conditioned by a change in bone structure causes an increase of bone fragility. Estrogen deficiency causes fluid retention and weight gain. If the course of prolactinomas is accompanied by hyperandrogenism, the woman develops hirsutism and acne. In women microprolactinomas are more common.

*The symptoms of prolactinomas in men.*

The effect of prolactinomas on the male body expressed in a decrease of testosterone levels and impaired spermatogenesis. The result is a weakening of sexual desire, potency, erectile



dysfunction, infertility develops. Breast increase in size (gynecomastia), sometimes develops galactorrhea. Among other manifestations of prolactinomas in men, marked testicular atrophy, reducing growth of facial hair, osteoporosis and muscle weakness.

In men, prolactinomas often reach large sizes (macroprolactinoma).

#### *Diagnosis of prolactinomas.*

A highly informative method for suspected prolactinoma is an MRI of the brain with sighting study of the pituitary gland by a contrast agent gadolinium. Magnetic resonance scanning allows to detect the outlines of small adenomas, their intracellular or extracellular location, as well as tumors located in soft tissue formations (cavernous sinus, in the region of the carotid arteries, etc.)

About macroprolactinomas, CT of the brain is more applicable, as well visualizes the bone structures (the base of the Turkish saddle - anatomical location of the pituitary gland).

Laboratory determination of serum prolactin levels is recommended three times on different days to prevent accidental or arising in connection with stress fluctuations of its values. The level of prolactin > 200 ng/ml (or > 9.1 nmol/l) evidence about prolactinomas (the prolactin rate for women is <20 ng/ml, for men - <15 ng/ml).

With increasing concentrations of prolactin to 40-100 ng/ml (<1.8 - 4.5 nmol/l) and the absence of compelling data for prolactinoma, other possible causes of hyperprolactinemia should be excluded: pregnancy, hypothyroidism, chest injuries, insufficiency of the kidneys and liver, medication that stimulates the production of prolactin, functional disorders of the hypothalamic-pituitary system.

The test with thyroliberin is most indicative of all stimulation tests. Normally, after intravenous administration of the drug, after 15-30 minutes, the production of prolactin increases, and its concentration is not less than 2 times higher than the initial level. In patients with prolactinoma, after stimulation, prolactin synthesis either remains the same, or increases less than 2 times. In hyperprolactinemia of non-tumor genesis, reaction to thyroliberin is observed, which is close to normal.

If there are complaints from the organs of sight, visual field examination is performed on the patient and ophthalmologist consultation is necessary. To exclude osteoporosis, bone density is determined by densitometry.

*Case report.* We propose for your attention a case report management of patient with prolactinoma.

23 years old patient who comes to the doctor, complaining of galactorrhea and absence of menstruation. It is known from the anamnesis that the patient's menarche occurred at the age of 13. Menstruation was regular, cyclic, painless. By the age of 20, the menstrual cycle was delayed initially for 2-3 months, then – up to 6 months. The patient addressed gynecologist and asked for medical help, the doctor prescribed outpatient treatment with Diane -35 for 3 months. However, the treatment was ineffective, the menstrual cycle was not resolved, and the desired pregnancy did not come. The patient addressed the endocrinologist, laboratory examination was conducted to determine the TSH level, prolactin.

Results received: prolactin above 470 mU/ml, showed high level of hormone in the blood. TTG is normal. X-ray of the skull in the lateral projection (Turkish saddle) gave the following sizes: sagittal 10 mm, vertical 9 mm, osteoporosis and thinning of the walls of the Turkish saddle was not revealed. During the MRT of the Turkish Saddle, pathological changes were not de-

tected. The endocrinologist prescribed the patient inhibitor of prolactin secretion- Dostinex 0.5 mg per 1 tab. 2 times a week. The level of prolactin in the blood normalized, after one month of the treatment, The patient took Dostinex 0.5 mg for 3 months, during this period, the cycle and regularity of menstruation was restored. The patient became pregnant and stopped taking Dostinex, but the pregnancy stopped at the end of the 11-th week period. Over the next 6 months, a woman could not become pregnant, a galactorrhea appeared and menstruation stopped.

At the time of the endocrinologist's physical examination: a patient has satisfactory nutrition, pulse 68 per minute, rhythmic, satisfactory properties. BP 120/60 mm.Hg. Activity of the heart is rhythmic, tones are sound, clean. Breathing is vesicular. The tongue is wet. The belly is soft, without pain. The liver is along the rib arch edge. Intestinal segments - without features. No edema. TTG is normal, prolactin 352 mO/ml. During the MRI of the pituitary gland prolactinoma, sized 8x11 mm, was detected.

The patient was prescribed conservative treatment with Dostinex 0.5, a dose of 1 tablet 2 times a week as according to the protocol, operative treatment is contraindicated if the size of prolactinoma is less than 2 cm. As a result, subsequent monthly control laboratory tests of prolactin levels in blood indicated gradual decrease of its level, which was accompanied by correction of the dose of Dostinex.

After half of a year, with a repeated MRI of the pituitary gland, prolactinoma decreased in size to 3x9 mm. At the same time, the prolactin level was 46 mO/ml. In half a year, the woman became pregnant with the background of taking Dostinex (1/4 tablets twice a week). In the first trimester of pregnancy, the level of prolactin in blood was up to 37 mO / ml. It was decided to increase the dose of Dostinex to 1/2 tables twice a week, from the 18th week of pregnancy, the dose began to decrease. In the term of 23-26 weeks, the patient took Dostinex to 1/4 tablets once per week. From the 26th week of pregnancy, the woman did not take Dostinex and did not monitor the level of prolactin in blood. Childbirth process was physiological, urgent at 40 weeks of pregnancy. The baby was born, weighing 3.850 kg, with a height of 52 cm. Breastfeeding lasted for 1 month, then the baby was transferred to artificial feeding. Three months after childbirth, the patient determined the level of prolactin in the blood, which was 116 mU/ml. It was prescribed treatment with Dostinex to 1/2 tables 2 times a week. Six months after the childbirth, according to the MRI of the brain, prolactinoma was not detected; the level of prolactin in serum was 16 mO/ml.

Patient is advised to have a control determination of the prolactin level in blood every 3 months and the MRI of the brain once a year.

Thus: 1. Women with menstrual disorders and burdened obstetric anamnesis, at the stage of pregnancy planning, should undergo a full-scale examination not only at the gynecologist, but also at the endocrinologist, in order to exclude the pathology of the endocrine glands.

2. Long and adequate administration of inhibitors of prolactin secretion leads to regression of the tumor size up to its complete disappearance, which allows patients with prolactinoma not only to get pregnant, but also to nurse and give birth to healthy children.

The main method of prolactinoma's treatment is the medicamentous method [1]. From the point of view of prolactin pathogenesis, the treatment of dopamine agonists is the most expedient [2,3]. Dopamine agonists are able to restore normal ovulatory function in women of childbearing age, suffering from pathological hyperprolactinemia, and are the right choice for

women who want to become pregnant [4]. According to scientific sources, in women of reproductive age with microprolactinoma, the aim of therapy with dopamine agonists should be the restoration of ovulatory menstrual cycle and fertility [5].

Dynamic observation is recommended for women of premenopausal age who are not interested in saving fertility, with the preservation of a normal menstrual cycle and with absence or moderately pronounced galactorrhea. For women of the peripost-menopausal age in the absence or with insignificant symptoms of hyperprolactinemia, a similar approach is recommended. It is important to regularly monitor the level of prolactin in the blood.

In patients with macroprolactinomas, who have neurological symptomatology, the purpose of medical treatment is also the control of the adenoma size [6]. In Ukraine, the non-selective agonist dopamine bromokriptin and selective D2-receptor agonists - cabergoline and quinagolide are officially used in clinical practice. These drugs have the properties to inhibit the synthesis and secretion of prolactin and have an antiproliferative effect on the lactotrophs of adenohypophysis [7].

Numerous clinical studies have shown the safety of cabergoline therapy and its good tolerance [8,9]. It was previously assumed that prolactinomas require a life-time treatment of dopamine agonists. The results of recent studies have shown that 69% of patients with micro- and 64% of patients with macromoprolactinoma were able to remission in 2-5 years after cessation of bromocriptine and cabergoline treatment for 42 months [10].

With macroprolactinomas, drug therapy is carried out under the control of tomography by the tumor dynamics. If the size of the macroprolactinoma does not decrease while taking the drugs, and the deterioration of vision progresses, the issue of operative removal of adenoma is solved. Resection of prolactinomas (adenomectomy) are removed through transsphenoidal access - a micro section in the area of the sinuses.

In some cases, for the treatment of prolactinomas the radiation therapy is used, which allows to stop taking medications. The effect of radiation therapy is gradual, fully manifested after a few years, so radiation is not used in young women planning pregnancy. The development of pituitary insufficiency should be considered a side effect of radiation therapy. In this case, the patient needs replacement therapy: glucocorticoid in the development of adrenal insufficiency, L-thyroxine - in case of insufficiency of thyroid function (the development of hypothyroidism), sex hormones (testosterone for men and estrogen for women).

#### *Prognosis and prevention of prolactinomas*

Prognostic data for prolactinomas are determined by the size, hormonal activity and clinical course of the disease. Relapse of prolactinomas and repair of hyperprolactinemia in the 5-year postoperative period occurs in 20-50% of patients. Postoperative improvement in macroprolactinomas is marked in only 10-30% of cases.

An interesting problem of modern neuroendocrinology is the definition of predictors of the effectiveness of dopamine agonist therapy and the recurrence of hyperprolactinemia in patients with prolactinomas.

Consequently, the long-term clinical experience with the use of dopamine agonists in prolactin therapy leaves some questions: what should be the initial dose of cabergoline, for how long the treatment to prevent relapse and progression should be continued, what levels of blood prolactin are targeted and whether it is safe to lead a long-term high-dose cabergoline therapy [11,12]. Currently, there are no international recommendations for predicting the effectiveness of dopamine agonist therapy and recurrent hyperprolactinemia after

cessation of treatment, which remains an extremely actual problem for practical endocrinologists.

## REFERENCES

1. Prague JK, Ward CL, Mustafa OG, Whitelaw BC, King A, Thomas NW, Gilbert J. Delayed presentation of late-onset cerebrospinal fluid rhinorrhoea following dopamine agonist therapy for giant prolactinoma. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2014; 140020.
2. Melmed S., Casanueva F., Andrew R. et al. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 96, No 2. – P. 273–288.
3. Khyzhniak O.O., Mykytiuk M.R. Hohitidze T.H. Suchasni pohliady na diahnozyku ta likuvannia prolaktynom // *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynnia khirurgiia* 2013; 3(44): 3-11.
4. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013; 8: e7017.
5. Burbach L. Management of a microprolactinoma with aripiprazole in a woman with cabergoline-induced mania. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* 2015 EDM150100.
6. Kasper DL, et al., eds. Anterior pituitary tumor syndromes. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education; 2015. <http://accessmedicine.mhmedical.com>. Accessed Feb. 8, 2018.
7. Melmed S., Casanueva F., Andrew R. et al. Diagnosis & treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 96, No 2. – P. 273–288.
8. Sandret I. Treatment of Acromegaly with Cabergoline / I. Sandret [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – No 5. – P. 1327–1335.
9. Shimon I. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men / I. Shimon, C. Benbasat, M. Hadani // *Europ. J. Endocrinol.* 2007; 156: 225–231.
10. Maiter D., Delgrange E. at all Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170(6): R213-27.
11. Antonini A. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson's disease / A. Antonini, W. Poewe // *Lancet Neurol.* 2007; 6(9): 826–829.
12. Vallette S. Cabergoline therapy for prolactinomas: is valvular heart disease a real safety concern? / S. Vallette, K. Serri, O. Serri // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8(1): 49–54.

## SUMMARY

### SUCCESSFUL TREATMENT OF A PROLACTINOMA (CASE REPORT)

**Pasyechko N., Naumova L., Krytsky T., Kulchinska V.**

*I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine*

Currently, lots of young couples are facing infertility. One of the relatively rare causes of female infertility is prolactinoma - hormonally active pituitary tumor that secretes excessive quantity of prolactin. Excessive prolactin production is leading to anovulation and women infertility. We propose for your attention a case report management of patient with prolactinoma. Long and adequate administration of inhibitors of prolactin secretion



leads to regression of the tumor size up to its complete disappearance, which allows patients with prolactinoma not only to get pregnant, but also to nurse and give birth to healthy children.

**Keywords:** prolactinoma, infertility, pregnancy.

## РЕЗЮМЕ

### УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОЛАКТИНОМЫ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Пасечко Н.В., Наумова Л.В., Крицкий Т.И.,  
Кульчинская В.Н.,

*Тернопольский государственный медицинский университет  
им. И. Я. Горбачевского, Украина*

На сегодняшний день среди молодых пар часто встречаются случаи бесплодия. Одной из относительно редких причин женского бесплодия является пролактинома - гормонально активная опухоль гипофиза, которая выделяет чрезмерное количество пролактина, что приводит к ановуляции и бесплодию женщин.

В статье описан клинический случай лечения больной пролактиномой, 23 г. Лечение проводилось длительным введением ингибиторов секреции пролактина, которое привело к регрессии размера опухоли вплоть до ее пол-

ного исчезновения, что позволило больной пролактиномой не только забеременеть, но также родить здорового ребенка и кормить грудью.

რეზიუმე

პროლაქტინომის წარმატებული მკურნალობა (კლინიკური შემთხვევა)

ნ. პასეჩკო, ლ. ნაუმოვა, ვ. კულჩინსკაია, ტ. კრიცკი

ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სადღეისოდ ახალგაზრდა წყვილებში მეტად ხშირია უშეილობის პრობლემა. უშეილობის მიზეზს არც ისე იშვიათად წარმოადგენს პროლაქტინომა ანუ ჰიპოფიზის ჰორმონულად აქტიური სიმსივნე, რომელიც გამოყოფს პროლაქტინის ჭარბ რაოდენობას. პროლაქტინის ჭარბი გამომუშავება იწვევს ანოვულაციას და ქალების უნაყოფობას. სტატიაში აღწერილია პროლაქტინომით ავადმყოფის მკურნალობის კლინიკური შემთხვევა. პროლაქტინის სეკრეციის ინჰიბიტორების ხანგრძლივი და ადეკვატური მკურნალობა იწვევს სიმსივნის ზომის შენეობას, მის საბოლოო გაქრობამდე, რაც პროლაქტინომით ავადმყოფებს აძლევს დაპყვობის და ჯანმრთელი ბავშვის გაჩენის შანსს.

## FEATURES OF THE UBIQUITIN-PROTEASOME SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

<sup>1</sup>Bondarenko N., <sup>1</sup>Gasanov M., <sup>1</sup>Batyushin M., <sup>2</sup>Chistyakov V., <sup>1</sup>Dudarev I.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University; <sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Chronic kidney disease (CKD) remains an important medico-social problem in most developed and developing countries of the world, despite the enormous efforts made to solve it. The prevalence of CKD in the world according to population studies (NHANES, PREVED, Beijing study, etc.) ranges from 12.4% to 17.6% and is about 14% in the total population. The main causes of its development are diabetes mellitus, arterial hypertension and polycystic kidney disease. In recent years, increasing attention has been paid to the contribution of analgesic nephropathy to the development of CKD [3]. The main methods of renal replacement therapy (RRT) are hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD), which are provided to over 80% of patients with end-stage renal disease worldwide. According to the Russian National Register (December 2015), over 40 thousand patients receive treatment with HD in Russia [1].

At the same time, the duration and features of the RRT, as well as the prevention and treatment of associated diseases and complications of CKD, are important. In recent years, a number of syndromes associated with changes in the component composition of the body due to disturbances in nutritional status,

metabolic disorders and uremic intoxication have been given the greatest importance. These include malnutrition, senile asthenia syndrome (frailty), sarcopenia (or uremic sarcopenia [8]), protein-energy wasting (PEW) and others.

In particular, such a clinical condition as PEW is a frequent companion of CKD. In the initial stages (glomerular filtration rate (GFR)  $\geq$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), its prevalence is not high, but when the GFR drops to 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and below, it is about 20-30% of patients. Among patients on PD or HD, this parameter reaches 28-60% [2]. Research confirms that PEW acts as a significant factor in increasing the risk of mortality in CKD [11].

The main reasons for the development of PEW in CKD patients include chronic inflammation, acidosis, uremic intoxication, hormonal disorders, premorbid background, reduced physical activity, malnutrition, etc. [5]. Thus, the developing deficiency of muscle tissue in patients of this group appears on the background of both anabolic disorders and increased protein degradation.

At the cellular level, the protein catabolism is realized through the following intracellular systems: lysosomal (autophagic), caspase, calpain, and ubiquitin-proteasome. Activation of the latter in CKD is given a special role as a leading muscle defi-

cit in the development, in particular, against the background of oxidative stress, elevated levels of a number of proinflammatory mediators, such as C-reactive protein and IL-6 [10].

The degradation of the protein molecule with the help of the ubiquitin-proteasome system is preceded by its ubiquitination - ATP-dependent addition of low-molecular-weight ubiquitin protein residues with the participation of three types of enzymes: ubiquitin-activating, ubiquitin-conjugating and ubiquitin-ligase with the subsequent addition of the complex to the 26S proteasome and its ubiquitination. The 20S proteasome (20S-PSM) plays a key role in the functioning of the ubiquitin-proteasome system, in combination with the 19S proteasome, they constitute the active 26S proteasome. It consists of 6 unique ATP-dependent serine proteases with chymotrypsin, trypsin and caspase-like activity. It is known that the destruction of only part of the protein molecules is preceded by their ubiquitination, the rest bypass this process [13].

An increase in the level of the 20S proteasome is observed in the systemic inflammatory process, in particular, in autoimmune diseases [6], sepsis, respiratory distress syndrome, oncological diseases, etc. [9]. In addition to the significance of the intracellular concentration of the 20S proteasome, reflecting the activity of its system, in recent years more and more evidence has appeared confirming the significance of its extracellular level, where it can also realize part of its physiological effects [14].

The role of hypoxia in the activation of the ubiquitin-proteasome system is not well understood. In addition to anemia, which complicates the course of CKD, especially in the later stages, disorders of microcirculation, vascular remodeling, disturbance of mitochondrial function are involved in the development of tissue hypoxia [15]. In recent years, hypoxia induced factor (HIF-1 $\alpha$ ), a universal regulator of the cellular response to oxygen deprivation, is of scientific interest, the accumulation of which leads to the activation of a cascade of cellular mechanisms that together provide the adaptation of the cell to hypoxia.

The HIF-1 molecule consists of two subunits: the alpha subunit, the concentration of which directly depends on the oxygen content of the cell and the beta subunit constitutively expressed in most cells. During hypoxia, the ubiquitin-dependent degradation of the alpha subunit occurs, after which it enters the nucleus, where it is heterodimerized with the participation of HIF-1b, after which the adaptation mechanisms cascade is activated. In chronic kidney disease, the role of the 20S proteasome is incompletely studied and requires further research.

The aim of the study was to assess the activity of the ubiquitin-proteasome system in patients with chronic kidney disease stage 5D (CKD5D) and its relationship with clinical and laboratory parameters.

**Material and methods.** 80 patients with CKD5D were examined at SLL «Hemodialysis Centre Rostov». The study group was represented by 47 men and 33 women, the average age was 51.7 $\pm$ 11.6 years, the duration of dialysis was 33.5 (19.7; 58.25) months. The exclusion criteria were CKD stages 1-4 and stage 5, which did not receive RRT, as well as a history of alcoholism or drug addiction, confirmed muscular tissue diseases, and mental disorders.

HD was carried out 12 hours a week. The clinical examination included the collection of complaints, an assessment of objective status, bio-impedancemetry with the body composition analyzer Diamant AIST- mini (Russia). To determine the stage of PEW, a comprehensive assessment was used in modification of G.L. Bilbrey and T.L. Cohen. HIF-1 $\alpha$  and 20S-PSM levels were determined in the blood by ELISA.

Statistical analysis of the data was performed using the computer software Statistica 10.0 (StatSoft, USA). The statistical significance of the differences between the two averages was determined using Student's t-test with a normal distribution of the sample, and if different from the normal distribution, the Mann-Whitney test. Evaluation of the interaction between quantitative traits in the normal distribution was carried out using the Pearson coefficient, and in the case of abnormal, the Spearman coefficient.

When comparing two independent samples, methods of analysis of variance were used: parametric dispersive one-factor analysis of ANOVA using Levene and Braun-Forsite tests at normal distribution and Kruskal-Wallis analysis at distribution other than normal. The null statistical hypothesis about the absence of differences and connections was rejected at  $p < 0.05$ .

**Results and their discussion.** Blood level of 20S-PSM was 61.6 [30.5; 70.2] ng/ml, ranging from 24.7 to 72.5 ng/ml. The K-C index was 0.21, with  $p < 0.01$ , Lilliefors  $p < 0.01$ . This indicates the distribution of values of the indicator that is different

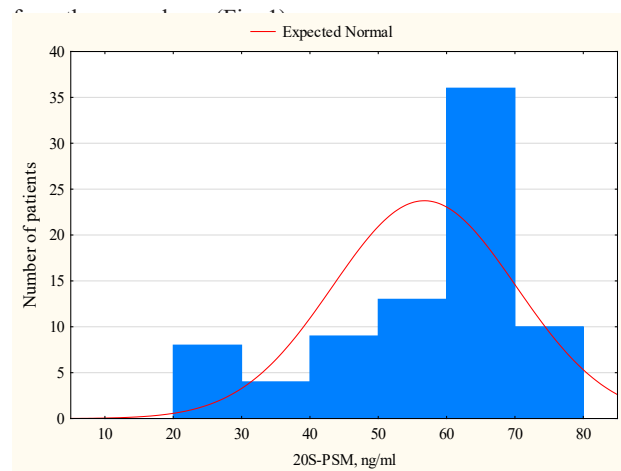


Fig. 1. The distribution of patients in the group by level of 20S-PSM

The reference values of 20S-PSM, HIF-1 $\alpha$  in the blood of patients with CKD are not described in literature, and therefore a group of patients with elevated values of this parameter relative to the median was identified, and a comparison was made with it (Table 1).

Significant differences in patient's age, duration and features of HD treatment were not identified. The hemoglobin level, as well as the fluctuation of this parameter in previous 12 months did not differ between the groups, however, there were features of ferrokinetics in level of serum transferrin ( $p < 0.05$ ), parameter fluctuations in previous 12 months ( $p < 0.05$ ) and its saturation ( $p < 0.05$ ).

All patients had elevated values of inflammatory markers (CRP,  $\beta$ 2-MG), however, the differences between the groups were statically unreliable ( $p = 0.31$ ,  $p = 0.17$ , respectively).

As a result of logistic regression analysis, it was found that as the level of 20S-PSM in the blood increases, the probability of detecting benign disease increases (Constanta B0-0.66, Estim. 0.05, OR 1.05, ORrange 13.5,  $\chi^2 = 4, 8$ ,  $p = 0.029$ ) (Fig. 2). A probable explanation of the data obtained is the implementation of the pathophysiological cascade of the catabolic link of protein metabolism mediated through the ubiquitin-proteasome system.

Table 1. The values of clinical signs depending on the level of 20S-PSM

Sign	20S-PSM		p
	≥61,6 ng/ml	<61,6 ng/ml	
Age, years	49,9±12	53,5±11	0,58
Lymphocytes	1,6±0,6	1,6±0,4	0,44
The duration of dialysis treatment, months	49,7±43	52,2±58	0,41
“Dry weight”, kg	77,6±17	81,2±17	0,89
Weight before dialysis, kg	74,8±14	80,1±16	0,25
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26,6±4,5	27,6±4,5	0,99
Systolic blood pressure, mm Hg	141±15	143±16	0,74
Diastolic blood pressure, mm Hg	76,5±12	75,9±12	0,67
Fat mass, kg	18,6±8,8	18,5±9,3	0,75
Fat free weight, kg	56,2±10	61,9±11	0,71
Active Cell Weight, kg	36,1±6	38,9±8	0,58
Total water, l	41±7	45±8	0,71
Total body water, l	34±5	37±6	0,61
Extracellular fluid volume, l	11,9±2,4	13,4±2,7	0,97
Intracellular fluid volume, l	22,2±3	23,8±4	0,49
Hemoglobin, g/l	110±12	111±13	0,78
Hemoglobin fluctuation (12 months), g/l	28,7±12	26,1±11	0,76
Transferrin, g/l	1,8±0,3	1,9±0,5	0,04
Transferrin fluctuation, g/l	0,31±0,2	0,37±0,2	0,03
Ferritin, mcg/l	367±309	387±329	0,37
Ferritin fluctuation, µg/l	279±402	229±189	0,20
Serum iron, µg/l	9,7±2,9	11,3±3,4	0,59
Serum iron fluctuation, µg/d	5,5±3	6,6±6	0,09
Transferrin saturation,%	21,9±6	24,7±7	0,81
Transferrin saturation fluctuation,%	22,7±2	29,2±3	0,03
Serum albumin, g/l	41,9±2	41,6±3	0,17
Parathyroid hormone, ng/ml	595±480	528±315	0,02
β2-Microglobulin, ng/ml	26,8±5,38	25,63±6,29	0,17
C-reactive protein, mg/l	9,9±13,11	6,75±9,82	0,31

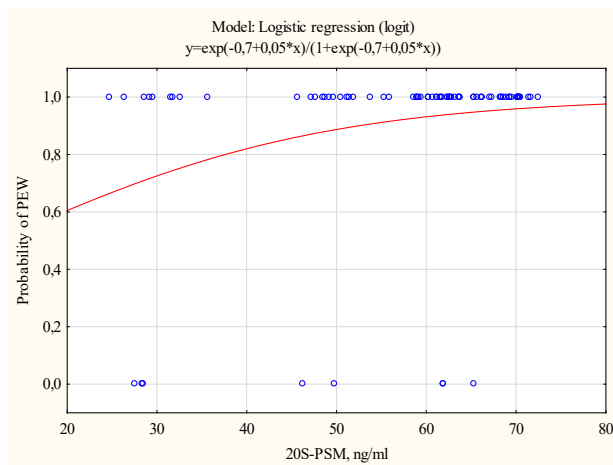


Fig. 2. The graph and the equation of logistic regression for estimating the probability of development of PEW depending on the level of 20S-PSM in patients with CKD5D

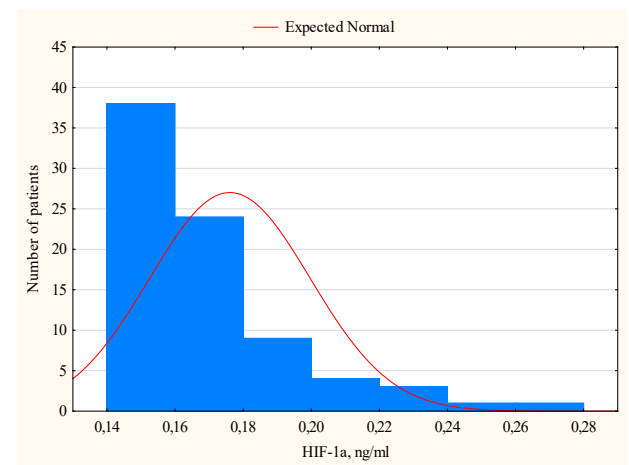


Fig. 3. The distribution of patients in the group by level of HIF-1α

The blood concentration of HIF-1 $\alpha$  was 0.17 [0.16; 0.21] ng/ml, and ranged from 0.16 to 0.27 ng/ml. The distribution of HIF-1 $\alpha$  values differed from the normal one due to the prevalence of left-handed values in the distribution series (K-C index=0.26, p<0.01; Lilliefors p<0.01) (Fig. 3).

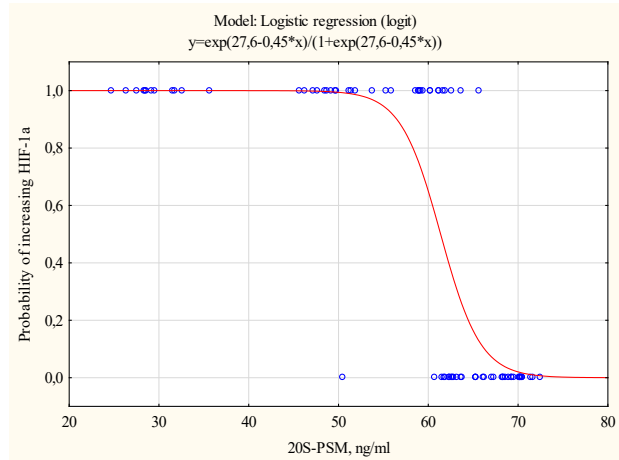


Fig. 4. Graph and equation of logistic regression for estimating the probability of increasing HIF-1 $\alpha$  depending on the level of 20S-PSM

A strong negative correlation was observed between HIF-1 $\alpha$  and 20S-PSM ( $r=-0.86$ ,  $p<0.05$ ), which was confirmed when building a logistic regression model (Const.B0 27.6, Estim. -0.45, OR 0.64, ORrange 0.00001,  $\chi^2=65.9$ ,  $p<0.0001$ ) (Fig. 4).

The identified phenomenon has several explanations. First, it was previously mentioned that the ubiquitin-proteasome system participates in the utilization of the HIF-1 $\alpha$  molecule both under normoxic conditions as a regulatory mechanism, and in hypoxic as a stage of utilization of this molecule. Such an association does not necessarily act as a pathological one, taking into account the diversity of regulatory proteins, which are also utilized by the ubiquitin-proteasome system. Second, part of the proteins undergoes ubiquitin-independent degradation with the participation of the 20S-core subunit, bypassing the ubiquitination step. Thirdly, by some authors, increased degradation of HIF-1 $\alpha$  was considered as the development of a cellular protective response to hypoxia. All this requires further study. Finally, it was previously confirmed that, under hypoxic conditions, CGK733 (a specific ATM inhibitor), like KU55933, inhibited the accumulation of HIF-1 $\alpha$ , despite the presence of the proteasome inhibitor MG132 [7]. However, under similar conditions, the difference in accumulation of HIF-1 $\alpha$  between the treated with NU-7026 cells and untreated cells was not observed [4].

Table 2. Correlations of clinical parameters and HIF-1 $\alpha$ -dependent and Hb-dependent increase of 20S-PSM

Sign	HIF-1 $\alpha$ -dependent increase of 20S-PSM	Hb-dependent increase of 20S-PSM
	r Spearman	
The duration of dialysis treatment, months	-0,17	-0,30
Kt/v index	0,02	0,12
Urea reduction ratio,%	0,009	0,13
Dose of dialysis PCRn, g/kg/day	-0,12	0,05
Systolic blood pressure, mm Hg	0,13	0,08
Diastolic blood pressure, mm Hg	0,04	0,02
Intake of keto-analogues of amino acids	-0,10	-0,30
Intake of vitamin D drugs	0,42*	0,15
Intake of Ca drugs	-0,28	-0,03
Intake of cinacalcet	0,05	-0,02
Intake of beta-blockers	-0,14	0,12
Intake of ACE inhibitors	0,0001	0,10
Intake of ARBs	0,02	0,17
Intake of diuretics	0,42*	0,15
Intake of CCBs	0,08	0,15
Intake of allopurinol	-0,09	-0,01
GPS (Glasgow Prognostic Score)	-0,08	-0,03
Parathyroid hormone, ng/ml	-0,30	0,02
Blood Phosphorus, mmol/l	-0,27	0,01
Total calcium, mmol/l	0,17	-0,19
ALT, U/l	0,27	-0,15
AST, U/l	0,29	0,07
Uric acid, $\mu$ mol/l	-0,007	0,09
$\gamma$ -glutamyltranspeptidase, U/l	0,001	-0,03
$\beta$ 2-microglobulin, ng/ml	0,17	-0,08
C-reactive protein, mg/l	0,04	-0,02

note: \* -  $p<0.05$

Table 3. Correlations of HIF-1 $\alpha$ -dependent and Hb-dependent increase of 20S-PSM with indicators reflecting the ferrokinetic status

Sign	HIF-1 $\alpha$ -dependent increase of 20S-PSM	Hb-dependent increase of 20S-PSM
	r Spearman	
Hemoglobin, g/l	-0,22	-0,61*
Annual hemoglobin fluctuation, g/l	-0,09	0,07
Dose of erythropoietin, IU/month	-0,29	0,39*
Annual fluctuation of the erythropoietin dose, IU	0,15	0,53*
Dose of iron, mg/month	0,25	0,11
Annual fluctuation of iron dose, mg	-0,14	0,19
Transferrin, g/l	-0,15	-0,16
Annual transferrin fluctuation, g/l	0,12	-0,11
Ferritin, mcg/l	0,18	0,31*
Annual fluctuation of ferritin, $\mu$ g/l	0,41*	0,09
Serum iron, $\mu$ g/l	-0,04	0,07
Annual fluctuation of serum iron, $\mu$ g/l	0,32*	0,06
Transferrin saturation, %	0,03	0,13
Annual fluctuation of transferrin saturation, %	0,28	0,05

note: \* -  $p < 0.05$

Depending on the values of HIF-1 $\alpha$  and hemoglobin concentration, we ranked the patients into 2 groups according to the cell mechanism of protein degradation. The first group with hypoxia-dependent (combination of elevated HIF-1 $\alpha$  and increased 20S-PSM) protein degradation mechanism and the second group with hemoglobin-dependent (combination of hemoglobin reduction less than 110 g/l and increase 20S-PSM) mechanism. (Table 2, 3). We have found that the hypoxia-dependent mechanism for raising 20S-PSM is rarely observed when HIF-1 $\alpha$  is chosen as a criterion for hypoxia and is more often observed when hemoglobin is chosen as a criterion (Fig. 5).

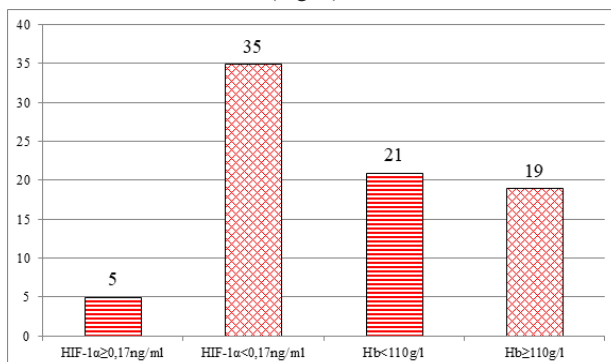


Fig. 5. The number of patients with elevated levels of 20S-PSM with hypoxia-dependent (red) and hypoxia-independent mechanisms of protein degradation

At the same time, no correlation was found between HIF-1 $\alpha$ -dependent and hemoglobin-dependent methods for assessing protein degradation ( $r$  Spearman = -0.09, n.d.).

The use of erythropoietin and an iron preparation influenced the HIF-1 $\alpha$ -dependent increase in the level of 20S-PSM (Constanta B0-443, Estim. -13.4/2135,  $\chi^2=8.1$ ,  $p=0.02$ ) and did not affect Hb -dependent increase in the level of 20S-PSM (Constanta B0-0.03, Estim. 0.19/-2.93,  $\chi^2=5.54$ ,  $p=0.06$ ). This is probably due to the use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with anemic syndrome in the previous few months. The activation of the ubiquitin-proteasome system was accompanied

by chronic hypoxia, requiring appropriate correction. Whereas, statistically significant association with the dose of erythropoietin and its annual fluctuation were observed only in the group with a hemoglobin-dependent increase in the 20S proteasome.

**Conclusions.** We have confirmed the contribution of the ubiquitin-proteasome system in implementation of metabolic disorders, in particular, protein-energy wasting, in patients with CKD. The dependence of the manifestations of systemic hypoxia on the level of the 20S proteasome was determined, which opens up additional possibilities for optimizing pathogenetic pharmacological correction approaches. Further study of the relationship between 20S proteasomes and iron metabolism indicators is needed to determine the further strategy of antianemic therapy in patients with CKD5D.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

This work was supported by the Ministry of Education and Science of Russian Federation (projects 19.6015.2017 / 8.9 and 6.5449.2017 / 6.7).

## REFERENCES

1. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. Нефрология и диализ 2017; приложение к Т. 19 (4): 1-95.
2. Araujo IC, Kamimura MA, Draibe SA, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. J Ren Nutr. 2006;16:27-35.
3. Batiushin MM, Dmitrieva OV, Terent'ev VP, Davidenko KS. Estimated methods of predicting risk of analgetic interstitial renal disease. Ter Arkh. 2008;80(6):62-5.
4. Bouquet F, Ousset M, Biard D, Fallone F, Dauvillier S, Frit P et al. A DNA-dependent stress response involving DNA-PK occurs in hypoxic cells and contributes to cellular adaptation to hypoxia. J Cell Sci 2011; 124: 1943-1951.



5. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, Mitch WE, Price SR, Wanner C, Wang AY, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77–90.
6. Egerer K, Kuckelkorn U, Rudolph PE, Ruckert JC, Dorner T, Burmester GR, et al. Circulating proteasomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2002; 29: 2045–2052.
7. Fallone F, Britton S, Nieto L, Salles B & Muller C. ATR controls cellular adaptation to hypoxia through positive regulation of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) expression // *Oncogene* 2013; 32(37): 4387-96.
8. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1655–1665.
9. Jakob C, Egerer K, Liebisch P, Turkmen S, Zavrski I, Kuckelkorn U, et al. Circulating proteasome levels are an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma. *Blood*. 2007; 109: 2100–2105.
10. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (2): 295-302.
11. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol*. 2009;29(1):3-14.
12. Orłowski RZ. The role of the ubiquitin-proteasome pathway in apoptosis. *Cell Death Differ* 1999;6:303–313.
13. Raynes R, Pomatto LC, Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the proteasome: Distinguishing between the 20S, 26S, and immunoproteasome proteolytic pathways. *Mol Aspects Med*. 2016;50:41-55.
14. Sixt SU, Dahlmann B. Extracellular, circulating proteasomes and ubiquitin—incidence and relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1782: 817–823.
15. Tanaka T. Expanding roles of the hypoxia-response network in chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol*. 2016, 20, 835–844.

## SUMMARY

### FEATURES OF THE UBIQUITIN-PROTEASOME SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

<sup>1</sup>Bondarenko N., <sup>1</sup>Gasnov M., <sup>1</sup>Batyushin M.,  
<sup>2</sup>Chistyakov V., <sup>1</sup>Dudarev I.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University; <sup>2</sup>Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The aim of the study was to assess the activity of the ubiquitin-proteasome system in patients with chronic kidney disease stage 5D (CKD5D) and its relationship with clinical and laboratory parameters.

We examined 80 patients with CKD5D on hemodialysis (HD). The mean age was 51.7±11.6 years, the duration of HD was 33.5 (19.7; 58.25) months. All patients underwent physical examination, bio-impedancemetry. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) and 20S-proteasome (20S-PSM) levels were determined in the blood by ELISA. The hemoglobin level as well as its fluctuation over the preceding 12 months did not differ in the groups with normal and elevated 20S-PSM levels, however, there were some features of ferrokinetics depending

on the level of serum transferrin (p=0.04), its fluctuations over the preceding 12 months (p=0.03) and its saturation (p=0.03).

It was shown that as the level of 20S-PSM in the blood increases, the probability of detecting protein-energy wasting (PEW) increases ( $\chi^2=4.8$ , p=0.029). This is probably due to the implementation of the catabolic link of protein metabolism involving the ubiquitin-proteasome system. There was a strong negative correlation between the HIF-1α and 20S-PSM parameters (r=-0.86, p<0.05), which was confirmed when building the logistic regression model ( $\chi^2=65.9$ , p<0.0001).

Depending on the level of hemoglobin and HIF-1α, we divided all patients into groups with hemoglobin and hypoxia-dependent 20S-PSM increase mechanisms. The found interrelations of these molecular markers with ferrokinetics parameters, features of renal replacement therapy (RRT) require additional study.

**Keywords:** chronic kidney disease, protein-energy wasting, ubiquitin-proteasome system, hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1α) and 20S-proteasome (20S-PSM).

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

<sup>1</sup>Бондаренко Н.Б., <sup>1</sup>Гасанов М.З., <sup>1</sup>Батюшин М.М.,  
<sup>2</sup>Чистяков В.А., <sup>1</sup>Дударев И.В.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; <sup>2</sup>Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Целью исследования явилась оценка активности убиквитин-протеасомной системы у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии (ХБП5Д) и ее связи с клинико-лабораторными параметрами.

Обследовано 80 пациентов с ХБП5Д, получивших лечение программным гемодиализом. Средний возраст больных составил 51,7±11,6 лет, длительность диализа – 33,5 (19,7; 58,25) месяцев. Клиническое обследование включало в себя сбор жалоб, оценку объективного статуса, биоимпедансометрию, определение уровня гипоксия-зависимого фактора 1-альфа (HIF-1α), 20S-протеасомы (20S-PSM) методом количественного иммуноферментного анализа, однократно.

Уровень гемоглобина, а также флюктуация показателя за предшествующие 12 месяцев не отличались в группах с нормальным и повышенным уровнем 20S-протеасомы, однако имелись особенности феррокинетики по уровню сывороточного трансферрина (p=0,04), флюктуации показателя за предшествующие 12 месяцев (p=0,03) и его насыщения (p=0,03). Установлено, что по мере повышения уровня 20S-PSM в крови возрастает вероятность выявления белково-энергетической недостаточности ( $\chi^2=4,8$ , p=0,029). Вышеизложенное, по всей вероятности, объясняется реализацией катаболического звена белкового обмена с участием убиквитин-протеасомной системы. Между параметрами HIF-1α и 20S-PSM отмечалась сильная отрицательная корреляционная связь (r=-0,86, p<0,05), что подтвердилось при построении модели логистической регрессии ( $\chi^2=65,9$ , p<0,0001).

С учетом уровня гемоглобина и HIF-1α пациенты были разделены на группы с гемоглобин- и гипоксия-зависи-

мым механизмом повышения 20S-PSM. Обнаруженные взаимосвязи этих молекулярных маркеров с показателями феррокинетики, особенностями заместительной терапии требуют дополнительного изучения.

რეზიუმე

უბიკვინ-პროტეასომური სისტემის თავისებურებები თირკმლების ქრონიკული დაავადების 5<sup>ლ</sup> სტადიის დროს

<sup>1</sup>ნ. ბონდარენკო, <sup>1</sup>მ. გასანოვი, <sup>1</sup>მ. ბატიუშინი, <sup>2</sup>გ. ჩისტიაკოვი, <sup>1</sup>ბ. დუდარევი

<sup>1</sup>როსტოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>სამხრეთის ფედერალური უნივერსიტეტი, დონის როსტოვი, რუსეთი

კვლევა მიზნად ისახავდა უბიკვინ-პროტეასომური სისტემის აქტივობის შესწავლას თირკმლების ქრონიკული დაავადების (თქდ) 5<sup>ლ</sup> სტადიის მქონე პაციენტებში და მის კავშირს კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებთან.

გამოკვლეულია თქდ 5<sup>ლ</sup> სტადიის მქონე 80 პაციენტი, საშუალო ასაკი - 51,7±11,6 წელი, დიალიზის ხანგრძლივობა - 33,5 (19,7; 58,25) თვე, რომლებიც იღებდნენ პროგრამულ დიალიზს. კლინიკური გამოკვლევა შეიცავდა: ავადმყოფთა ჩივილების შეგროვებას,

ობიექტური სტატუსის შეფასებას, ბიომედიცინოლოგიის, ბიოელექტრული წინაღობის, 20S-PSM, HIF-1 $\alpha$ -ს დონის განსაზღვრას რადიონობრივი იმუნოფერმენტული ანალიზის საშუალებით, ერთჯერადად. ჰემოგლობინის დონე, აგრეთვე, მისი ფლუქტუაცია წინა 12 თვის განმავლობაში არ განსხვავდებოდა ნორმა-ლური და მომატებული 20S-PSM-ის მქონე ჯგუფებს შორის, თუმცა, აღინიშნა ფეროკინეტიკის თავისებურებები შრატისმიერი ტრანსფერინის მიხედვით ( $p=0,04$ ), ამ მაჩვენებლის ფლუქტუაციით წინა 12 თვის მანძილზე ( $p=0,03$ ) და მის გაჯერებულობით ( $p=0,03$ ). ნაჩვენებია, რომ სისხლში 20S-PSM დონის მომატებასთან ერთად, იზრდებოდა ცილათა ენერგეტიკული უკმარისობის აღბათობა ( $\chi^2=4,8$ ,  $p=0,029$ ), რაც, სავარაუდოდ, უნდა აიხსნას ცილების ცვლის კატაბოლისტური რგოლის რეალიზებით უბიკვინ-პროტეასომური სისტემის მონაწილეობით. HIF-1 $\alpha$  და 20S-PSM მაჩვენებლებს შორის აღინიშნა ძლიერი უარყოფითი კორელაციური კავშირი ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,05$ ), რაც დადასტურდა ლოგისტიკური რეგრესიის მოდელის აგების დროს ( $\chi^2=65,9$ ,  $p < 0,0001$ ). HIF-1 $\alpha$  და ჰემოგლობინის დონის მიხედვით ყველა პაციენტი დაყოფილი იყო ჯგუფებად, რომელთაც გააჩნდათ ჰემოგლობინზე და ჰიპოქსიაზე დამოკიდებული 20S-PSM მომატების მექანიზმი. დადგენილი ურთიერთკავშირი ამ მოდელურ მარკერებს, ფეროკინეტიკის მაჩვენებლებს და ჩანაცვლებითი თერაპიის თავისებურებებს შორის დამატებით შესწავლას საჭიროებს.

## ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ КОЖИ ЛИЦА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ВАНКУВЕРСКОЙ ШКАЛЫ

<sup>1</sup>Огоновский Р.З., <sup>2</sup>Нагирный Я.П., <sup>1</sup>Мельничук Ю.М., <sup>3</sup>Левандовский Р.А., <sup>4</sup>Накашидзе Г.Н.

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; <sup>2</sup>Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского; <sup>3</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы; <sup>4</sup>ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина

Рубцы – это результат замещения поврежденных тканей организма на грубоволокнистую соединительную ткань, которое возникает в результате травм, оперативных вмешательств и других заболеваний кожи и подкожной клетчатки. В формировании рубцов участвуют клетки соединительной ткани (фибробласты) и элементы внеклеточного матрикса – коллагеновые и эластичные волокна, а также сосуды микроциркуляторного русла.

Патологические рубцы челюстно-лицевой области могут доставлять множество неудобств пациентам. Кроме видимых косметических дефектов, они бывают болезненными, образуются контрактуры, значительно отличаются по цвету от окружающей ткани.

Многочисленные литературные источники свидетельствуют, что основное внимание уделяется лечению уже сложившихся патологических рубцов и меньше - их профилактике. В связи с этим, разработка новых методов комплексной профилактики образования патологических рубцов является актуальной задачей современной челюстно-лицевой хирургии [1,4,6,7,9,10].

Целью данного исследования явилось изучение эффек-

тивности комбинированной профилактики послеоперационных патологических рубцов кожи лица в соответствии с показателями Ванкуверской шкалы.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в отделении челюстно-лицевой хирургии Львовской областной клинической больницы на 29 пациентах в возрасте от 16 до 48 лет, которым проводились оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области с применением внеротовых доступов. Соблюдены требования к проведению клинических исследований, получено информированное согласие пациента.

Для исследования отобраны пациенты, у которых заживление ран проходило первичным натяжением. После проведения оперативных вмешательств пациенты были разделены на три группы. Распределение пациентов по группам проводили без определенной закономерности в случайном порядке. Контрольную группу составили 8 пациентов, которым в послеоперационном периоде не проводили никаких профилактических мер с целью предупреждения формирования патологических рубцов кожи. Первая исследуемая группа – 11 пациентов, которым проводили мо-

нотерапию в виде трех сеансов экстракорпоральной ударно-волновой терапии (ЭУВТ) с интервалом в 4-5 дней. Вторая исследуемая группа – 10 пациентов, которым проводили три сеанса ЭУВТ с интервалом в 4-5 дней в сочетании с местным применением силиконового геля Стратадерм. Сеансы ЭУВТ проводились швейцарским аппаратом Storz Medical Master Plus MP100 (рис. 1).



Рис. 1. Аппарат для проведения ЭУВТ Storz Medical Master Plus MP100

Параметры ударно-волновой терапии представлены в таблице 1 [4,5]. Местное обезболивание не применялось.

Таблица 1. Параметры ударно-волновой терапии

Параметры ЭУВТ	Значение параметра
Частота	3 Гц
Количество импульсов	100 на см <sup>2</sup>
Мощность	1,6 Бар
Плотность потока	0,2 мДж/мм <sup>2</sup>

Силиконовый гель Стратадерм (производитель: HiMedica Ltd, UK) наносили тонким слоем непосредственно на рубец. После полного высыхания гель образовывал на рубце тонкую пленку.

Профилактические мероприятия во всех исследуемых группах пациентов проводились после снятия швов на 7 день.

Для оценки клинической эффективности лечения рубцов использовали специальную Ванкуверскую шкалу (Vancouver Scar Scale), которая была предложена Sullivan в 1990 г. Она предусматривает оценку таких признаков, как консистенция, пигментация, васкуляризация [2,3,8].

- Консистенция: 1. эластичная, 2. податливая, 3. уплотненная, 4. спаянная с окружающими тканями, 5. контрактура.

- Пигментация: 1. не отличается от окружающей кожи, 2. гипопигментация, 3. гиперпигментация.

- Васкуляризация: 1. цвет не отличается от окружающих тканей, 2. розовый, 3. красный, 4. синюшный.

- Следы от швов: 1. отсутствуют, 2. присутствуют.

В связи с тем, что следы от швов вокруг рубца, как косметический дефект, очень часто упоминаются в жалобах пациентов при сборе анамнеза, предложено включить их как дополнительный показатель.

Субъективную оценку клинических признаков выражали в баллах. Определялась сумма баллов и чем меньше был

показатель, тем лучшими считались результаты профилактики. Оценка состояния рубцов проводилась перед профилактикой (7 сутки), после профилактики (30 сутки), а также спустя шесть месяцев после операции.

Результаты представлены графически в системе пакета компьютерных программ Statistica 7.0 for Windows.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка состояния рубцов по сумме баллов Ванкуверской шкалы свидетельствует о положительном влиянии на них воздействия трех сеансов ЭУВТ как в виде монотерапии, так и в комбинации ее с местным применением геля Стратадерм. Клиническая оценка рубца включала в себя следующие показатели: консистенцию, пигментацию, васкуляризацию и следы от швов.

Консистенция рубца отражает соотношение в нем коллагеновых и эластических волокон. Увеличение плотности рубца указывает на наличие в нем большого количества коллагеновых волокон, тогда как увеличение в их структуре эластических волокон делает их более приемлемыми с функциональной и эстетической сторон. Результаты клинической оценки рубца по консистенции представлены на рис. 2.

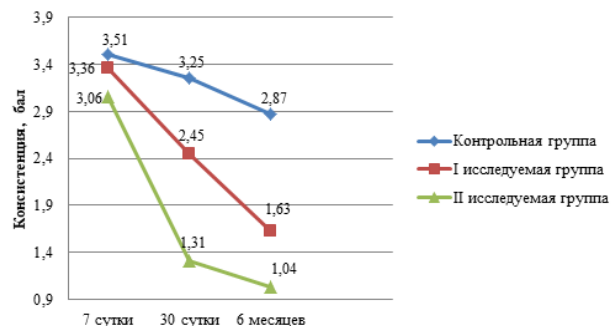


Рис. 2. Клиническая характеристика рубца в динамике по Ванкуверской шкале и показателю "консистенция"

Как видно из рис. 2, на 7 сутки формирования рубца во всех исследуемых группах они незначительно отличались между собой, а различия определялись индивидуальными особенностями строения кожи, так как пациенты были разделены на исследуемые группы в случайном порядке. Согласно сумме баллов оценки консистенции, они были плотной консистенции или спаяны с окружающими тканями.

Интегральная балльная оценка рубцов сравниваемых групп по сумме баллов на 30 сутки показала, что произошли положительные изменения во всех исследуемых группах. Однако, степень выраженности в сравниваемых группах была разной. У пациентов контрольной группы средний показатель консистенции составил 3,25 балла, что свидетельствует о незначительных морфологических изменениях.

Особенно существенные отличия в состоянии рубцов выявлялись спустя 6 месяцев после операции. Данные рис. 2 свидетельствуют о наиболее значительных изменениях, произошедших во второй исследуемой группе. Интегральный показатель консистенции рубца по Ванкуверской шкале составил 1,04 балла. Несколько менее выраженный эффект достигнут в первой исследуемой группе. У пациентов этой группы показатель консистенции рубца по Ванкуверской шкале составил 1,63 балла. В контрольной группе консистенция рубца улучшилась в сравнении с исходными данными незначительно и составила 2,87 балла.

Изменения в окраске и оттенке рубца являются наиболее частой жалобой пациентов, поскольку они заметно выде-



ляются на фоне кожи. Нарушение целостности кожного покрова может привести к патологии синтеза меланина и его локализации в толще кожи, что ведет к гипер- или гипопигментации. Результаты исследования показали, что рубцы у пациентов всех исследуемых групп имели различия в окраске с окружающей кожей. Результаты исследования представлены на рис. 3.

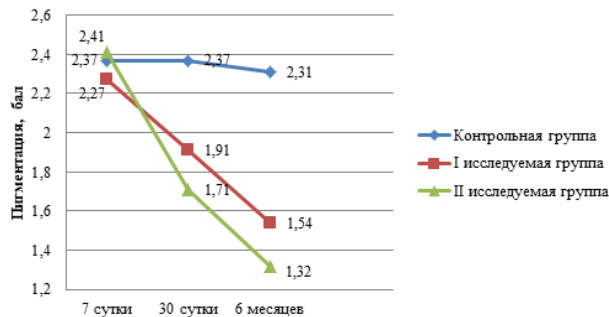


Рис. 3. Клиническая характеристика рубца в динамике по Ванкуверской шкале и показателю «пигментация»

На 7 сутки наблюдения у пациентов исследуемых групп цвет рубца отличался от окружающих тканей. Оценка их по Ванкуверской шкале в баллах указывает на незначительные различия между сравниваемыми группами, что, вероятно, связано с индивидуальными особенностями кожи пациентов. Проведенный спустя месяц осмотр показал полное отсутствие изменений пигментации рубцов у пациентов контрольной группы. Существенное изменение цвета рубцов произошло только у пациентов исследуемых групп. Оценочная сумма баллов по Ванкуверской шкале на 30 сутки у пациентов первой группы составила 1,91, второй – 1,71, что свидетельствует о незначительном отличии цвета рубцов от окружающей ткани. Особенно положительная динамика отмечена при сочетанном применении ЭУВТ и геля на шестом месяце наблюдения – цвет рубца у пациентов в большинстве случаев не отличался от цвета окружающей кожи, суммарная оценка составила 1,32. Результат применения ЭУВТ в виде монотерапии был менее выражен, сумма баллов составила 1,54.

Васкуляризация послеоперационных рубцов позволяет оценить кровенаполнение тканей, воспалительные явления и обменные процессы в них. При обследовании на 7 сутки отмечен высокий уровень васкуляризации тканей, что указывает на остаточные воспалительные явления, усиленный ангиогенез и обменные процессы в тканях на ранних этапах заживления послеоперационных ран (рис. 4).

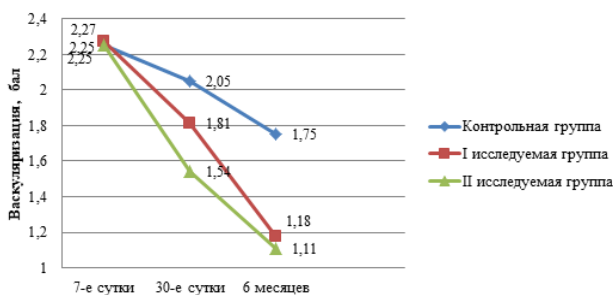


Рис. 4. Клиническая характеристика рубца в динамике за Ванкуверской шкалой по показателю «васкуляризация»

На 7 день после операции визуально рубцы всех исследуемых групп практически не отличались. Их оценка по Ван-

куверской шкале в баллах была следующей: контрольная группа – 2,25, первая и вторая исследуемые – 2,27 и 2,25, соответственно. Результаты свидетельствуют, что у большинства пациентов цвет рубца был розовый.

Применение ЭУВТ в виде монотерапии и в комбинации с гелем Стратадерм в течение 30 дней привело к улучшению клинической характеристики рубцов, особенно ярко проявившееся у пациентов при комбинированном воздействии – сумма баллов 1,54 в сравнении с 1,81 – при монотерапии.

Дальнейшее наблюдение за состоянием рубцов показало, что спустя 6 месяцев у большинства пациентов второй исследуемой группы, которым проводили комплексную профилактику, обнаружено практически полное отсутствие различий окраски послеоперационных рубцов и окружающей кожи.

Следы, остающиеся от швов, являются неприятным последствием, которое ухудшает косметические качества послеоперационного рубца. Исходное состояние сразу после снятия швов было одинаковым у всех пациентов – отмечались следы от швов (рис. 5).

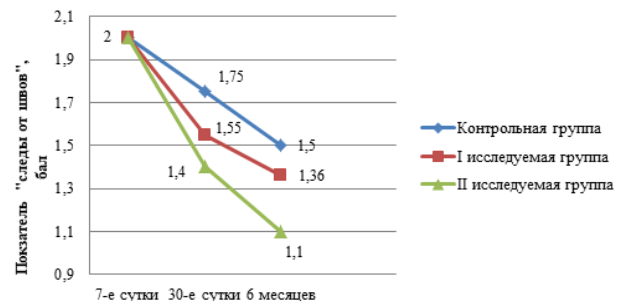


Рис. 5. Клиническая характеристика рубца в динамике по Ванкуверской шкале и показателю «следы от швов»

На 30 сутки после операции наблюдали исчезновение следов от швов у пациентов во всех исследуемых группах, однако с разной динамикой. Сумма баллов по Ванкуверской шкале у пациентов по показателю «следы от швов» составила: 1,75 – в контрольной группе, 1,55 и 1,40 – в первой и второй исследуемых группах; а спустя шесть месяцев составила 1,50, 1,36 и 1,10, соответственно.

Полученные положительные результаты в обеих исследуемых группах свидетельствуют о доминирующем влиянии именно ударных волн на инволюцию следов, остающихся от послеоперационных швов. Однако комплексное применение обоих видов лечения позволяет получить более высокие качественные показатели (рис. 5).

**Выводы.** Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии и силиконового геля Стратадерм положительно влияет на все клинические параметры послеоперационных рубцов кожи лица: консистенцию, пигментацию, васкуляризацию и следы от швов. Эффективность экстракорпоральной ударно-волновой терапии в виде монотерапии была несколько меньше, однако, существенной по показателям консистенция, пигментация, васкуляризация. Дополнительное применение геля Стратадерм на фоне экстракорпоральной ударно-волновой терапии значительно улучшило состояние рубцов по показателю «следы от швов». Таким образом, сочетанное применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии и геля Стратадерм следует признать более рациональным и рекомендовать к использованию в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аветиков Д.С., Трапова Х.О. Порівняльна характеристика ефективності методів профілактики утворення патологічних рубців. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013; 13(2): 18-21.
2. Мочалов Ю.О. Порівняльна характеристика результатів застосування еластопротекторів різного типу в дитячій щелепно-лицевій хірургії. Проблеми клінічної педіатрії. 2013; 3(21): 73-81.
3. Скрипник В.М. Динаміка змін клінічних показників у пацієнтів, що схильні до утворення патологічних рубців обличчя та шиї. Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2013; 13(2): 56-9.
4. Фісталь Н.М. Консервативні методи профілактики та лікування післяопікових рубців. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2009; 18(1): 79-82.
5. Bae S.H., Bae Y.C. Analysis of frequency of use of different scar assessment scales based on the scar condition and treatment method. Arch Plast Surg. 2014; 41(2): 111-5.
6. Chao-Kai Hsu, Shih-Yu Tzeng, Chao-Chun Yang, J Yu-Yun Lee, L Ling-Huei Huang, Wan-ung Chen, et al. Non-invasive evaluation of therapeutic response in keloid scar using diffuse reflectance spectroscopy. Biomed Opt Express. 2015; 8(6): 390-404.
7. Fioramonti P., Cigna E., Onesti M.G., Fino P., Fallico N., Scuderi N. Extracorporeal shock wave therapy for the management of burn scars. Dermatol Surg. 2012; 38(5): 778-82.
8. Leal C. Shockwave Medicine. Past, Present and Future. International society for medicals shockwave treatment. 2012; 8(1): 2-3.
9. Simons M., Ziviani J., Thorley M., Nee Mc., Tyack Z. Exploring reliability of scar rating scales using photographs of burns from children aged up to 15 years. J Burn Care Res. 2013; 34(4): 427-38.
10. Tyack Z., Simons M., Spinks A., Wasiak J. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. Burns. 2012; 38(1): 6-18.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF COMBINED PROPHYLAXIS OF PATHOLOGICAL POSTOPERATIVE FACE SKIN SCARS ACCORDING TO THE VANCOUVER SCALE

<sup>1</sup>Ogonovsky R., <sup>2</sup>Nagirnyi Ya., <sup>1</sup>Melnychuk Yu.,  
<sup>3</sup>Levandovsky R., <sup>4</sup>Nakashidze G.

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University; <sup>2</sup>I. Horbachevsky Ternopil State Medical University; <sup>3</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi; <sup>4</sup>State Higher Education Institution "Uzhhorod National University", Ukraine

The aim of the research was to study the effectiveness of combined prophylaxis of pathological postoperative face skin scars according to the Vancouver scale.

The research involved 29 patients, aging 16-48 years old, who underwent maxillofacial surgery by extraoral accesses with wound primary intention healing. The patients were divided into three groups: the control group, which involved the patients, who after the surgery did not undergo any preventive measures to avoid pathological skin scars development, and two study groups. The patients of the first study group underwent the monotherapy comprising three sessions of extracorporeal shock wave therapy once every 4-5 days. The patients of the second study group underwent three sessions of extracorporeal

shock wave therapy once every 4-5 days and local use of silicone gel Strataderm. The Vancouver scale was used to evaluate clinically the effectiveness of the suggested methods of pathological scars development prevention. It involved evaluation (in points) of their consistency, pigmentation, and vascularization. The scars were assessed on the 7<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> day after the surgery and in 6 months.

Positive results were attained in the patients of both study groups; they were manifested by increased elasticity and compliance of scars, pigmentation becoming of just about surrounding skin natural color, normalization of blood supply to scars, and more rapid disappearance of suture marks. However, these positive signs were more significant in the patients of the second study group that allowed us concluding that combined use of extracorporeal shock wave therapy and local applying of silicone gel Strataderm was advisable.

**Keywords:** scars of the maxillofacial region, Vancouver Scar Scale, extracorporeal shock wave therapy, Strataderm gel.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РУБЦОВ КОЖИ ЛИЦА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ВАНКУВЕРСКОЙ ШКАЛЫ

<sup>1</sup>Огоновский Р.З., <sup>2</sup>Нагирный Я.П., <sup>1</sup>Мельничук Ю.М.,  
<sup>3</sup>Левандовский Р.А., <sup>4</sup>Накашидзе Г.Н.

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого; <sup>2</sup>Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского; <sup>3</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы; <sup>4</sup>ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина

Целью данного исследования явилось определение эффективности комбинированной профилактики послеоперационных патологических рубцов кожи лица согласно показателям Ванкуверской шкалы.

Исследование проводилось при участии 29 пациентов в возрасте от 16 до 48 лет, которым выполнялись оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области с применением внеротовых доступов, у которых заживление раны происходило первичным натяжением. Пациенты были разделены на три группы: контрольная, которым после операции не проводили никаких профилактических мер с целью предупреждения формирования патологических рубцов кожи, и две исследуемые группы. Пациентам первой исследуемой группы проводили монотерапию в виде трех сеансов экстракорпоральной ударно-волновой терапии с интервалом 4-5 дней между сеансами. Пациентам второй исследуемой группы проводили три сеанса экстракорпоральной ударно-волновой терапии с интервалом 4-5 дней между сеансами и местным применением силиконового геля Стратадерм. Для клинической оценки эффективности применения предложенных способов профилактики формирования патологических рубцов использовали Ванкуверскую шкалу, которая предполагает оценку в баллах рубцов по консистенции, пигментации, васкуляризации. Оценка состояния рубцов проводили на 7, 30 сутки после операции и спустя 6 месяцев.

Положительные результаты получены у пациентов обеих исследуемых групп, которые проявлялись увеличением эластичности и податливости рубцов, приближением пиг-



ментации к естественному цвету окружающей кожи, нормализацией кровоснабжения рубцов, более быстрым исчезновением следов от швов. Однако степень выраженности этих положительных признаков была выше у пациентов второй исследуемой группы, что позволяет рекомендовать сочетанное применение экстракорпоральной ударно-волновой терапии в сочетании с местным использованием силиконового геля Стратадерм.

#### რეზიუმე

სახის კანის პათოლოგიური ოპერაციის შემდგომი ნაწიბურების კომბინირებული პროფილაქტიკის გამოყენების შეფასება ვანკუვერის შკალის მანევრებლების მიხედვით

<sup>1</sup>რ. ოგონოვსკი, <sup>2</sup>ი. ნავირნი, <sup>1</sup>ი. მელნიჩუკი,  
<sup>3</sup>რ. ლევანდოვსკი, <sup>4</sup>გ. ნაკაშიძე

<sup>1</sup>ლვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ბუკოვინსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი; <sup>4</sup>უგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სახის კანის პათოლოგიური ოპერაციის შემდგომი ნაწიბურების კომბინირებული პროფილაქტიკის გამოყენების შესწავლა ვანკუვერის შკალის მანევრებლების მიხედვით.

კვლევა ჩატარდა 16-48 წლის ასაკის 29 პაციენტზე, რომლებსაც ჩაუტარდა ოპერაციული ჩარევა ვბასახის არეში პირისგარე წვდომის გამოყენებით, ჭრილობების შეხორცება განუხორციელდათ პირველადი

დაჭიმვით. ოპერაციული ჩარევის შემდეგ პაციენტები დაყოფილი იყო სამ ჯგუფად: საკონტროლო, რომლებსაც ოპერაციის შემდგომ პერიოდში არ ჩაუტარდა არანაირი პროფილაქტიკური ზომები კანის პათოლოგიური ნაწიბურების ჩამოყალიბების თავიდან აცილების მიზნით, და ორი საკვლევი ჯგუფი. პირველი საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს ჩაუტარდა მონოთერაპია ექსტრაკორპორალური დარტყმით-ტალღოვანი თერაპიის სამი სეანსის სახით, სეანსებს შორის 4-5 დღის ინტერვალით. მეორე საკვლევი ჯგუფის პაციენტებს ჩაუტარდა ექსტრაკორპორალური დარტყმით-ტალღოვანი თერაპია სამი სეანსის სახით, სეანსებს შორის 4-5 დღის ინტერვალით, სილიკონური გელის - სტრატადერმის, ადგილობრივი გამოყენებით.

პათოლოგიური ნაწიბურების ჩამოყალიბების შემოთავაზებული მეთოდების კლინიკური ეფექტურობის შესაფასებლად გამოყენებული იყო ვანკუვერის შკალა, რომელიც ითვალისწინებს ნაწიბურების შეფასებას ქულებით, კონსისტენციის, პიგმენტაციის, ვასკულარიზაციის მიხედვით. ნაწიბურების მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა ოპერაციის შემდეგ მე-7, 30-ე დღე-ღამეს და 6 თვის შემდეგ.

დადებითი შედეგები მიღებულია ორივე საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში, და გამოვლინდა ნაწიბურების ელასტიურობისა და გამძლეობის გაზრდაში, პიგმენტაციის გარემომცველი კანის ბუნებრივ ფერთან მიხედვებაში, ნაწიბურების სისხლის მიმოქცევის ნორმალუბაში, ნაკერების კვლების უფრო სწრაფად გაქრობაში. ამ დადებითი ნიშნების გამოსატოვების ხარისხი უფრო მაღალი იყო მეორე საკვლევი ჯგუფის პაციენტებში. ავტორები რეკომენდაციას უწევენ ექსტრაკორპორალური დარტყმით-ტალღოვანი თერაპიისა და სილიკონური გელის სტრატადერმის ადგილობრივად მოხმარებას კომბინირებულული სახით.

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

<sup>1</sup>Лекишвили С.Э., <sup>1</sup>Овечкин Д.В., <sup>2</sup>Бабар Т.В., <sup>3</sup>Глушенко Н.В., <sup>1</sup>Ковалишин М.П.

<sup>1</sup>Сумской государственной университет, Медицинский институт, кафедра хирургии и онкологии;  
<sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии; <sup>3</sup>Учебно-научный институт права,  
кафедра административного, хозяйственного права и финансово-экономической безопасности, Украина

Преэклампсия (ПЭ) — мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ( $> 0,3$  г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной, полисистемной дисфункции/ недостаточности) [1]. У беременных с преэклампсией в результате развития гиповолемии, обусловленной повышенной проницаемостью сосудов, нарастающими протеинурией и ангиоспазмом, повышенным периферическим сопротивлением сосудов, развиваются значительные изменения гемодинамики глаза. Выраженное

сужение просвета сосудов сетчатки и выраженное снижение кровенаполнения сосудистой оболочки глаза, приводит к дефициту кровотока, который по данным некоторых авторов составляет более 65% [2].

Преэклампсическая ретинопатия (ПР) - изменения, которые происходят при ретинопатии, возникшей на почве преэклампсии, сходны с изменениями при гипертензивной ретинопатии, встречаются в 40-100% случаев преэклампсии [4]. Наиболее часто выявляется очаговое сужение артериол сетчатки, которое иногда бывает распространенным.

Отек сетчатки, обычно, является первым признаком ее вовлеченности в патологический процесс, появляется на верхних и нижних полюсах диска и прогрессирует от диска по ходу сосудов, похож на общий ход нервных волокон сетчатки. На самой ранней стадии отечные участки выглядят молочно-белыми и при тщательном осмотре с наилучшим фокусом офтальмоскопа, осторожным и медленным вращением руки, удерживающей офтальмоскоп, на поверхности сетчатки выявляются тонкие полосы нервных волокон. Появление кровоизлияний и экссудатов в сетчатке завершает картину ретинопатии [5].

Другими глазными аномалиями, которые отмечаются при преэклампсии и эклампсии, являются ретинальные кровоизлияния (в том числе с белым центром), экссудаты, инфаркты слоя нервных волокон и кровоизлияния в стекловидное тело, папиллофлебит, пятна Эльшнига, макулярный отек, окклюзия артерии и вен сетчатки, застойный диск зрительного нерва, неврит зрительного нерва, атрофия зрительного нерва и ишемической оптической невропатии, экссудативные отслойки сетчатки [6].

Существует взаимосвязь между тяжестью преэклампсии и степенью ретинопатии [6], которая помогает в оценке тяжести преэклампсии и рисков для плода (в исследовании на 40 беременных ретинопатия выставлялась по классификации Keith-Wagener) [7].

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) - предыдущая хирургическая операция по поводу отслойки сетчатки не считается противопоказанием к вагинальным родам. В случае, когда на момент родов имеется отслойка сетчатки необходимо выполнение кесарева сечения или наложение щипцов [8-10].

Если отслойка произошла до беременности и была успешно пролечена, проводится контрольный осмотр на 35-37 неделе. При отсутствии ухудшения возможно естественное родоразрешение [9,10].

Если отслойка произошла во время беременности на сроке до 35 недель, проводится лечение как у небеременных и контрольный осмотр на 35-37 неделе. После успешного лечения и отсутствия ухудшения возможно естественное родоразрешение [9,10].

Родоразрешение кесаревым сечением по офтальмологическим показаниям рекомендуется проводить:

В случае выявления регматогенной отслойки сетчатки или потенциально опасных, клинически значимых форм периферической витреохориоретинальной дистрофии (ПВХРД), когда лечение по каким-либо причинам невозможно или изменения (особенно регматогенная отслойка сетчатки) диагностированы на сроке беременности 35-37 недель и более, лечение рекомендуется проводить в послеродовом периоде, когда женщина еще находится в стационаре или сразу после выписки из родильного дома [9].

Доброкачественная внутричерепная гипертензия (ДВГ), известная также как псевдоопухоль мозга, определяется как повышенное внутричерепное давление и его возможные осложнения, с нормальным составом спинномозговой жидкости и нормальной нейро-визуализацией, что, обычно, выявляется у тучных женщин на третьем десятилетии жизни. Интересно, что беременность не увеличивает риск развития ДВГ, [6] однако может ее усугубить за счет увеличения массы тела, чаще диагностируется в первом триместре или позже. Последующая беременность не является фактором риска рецидива ДВГ [11].

Основным симптомом является головная боль (92% случаев), сопровождающаяся тошнотой и рвотой. Глазные осложнения проявляются в виде затуманивания зрения, скотомы, фотопсии, диплопии и ретробульбарной боли.

ДВГ не является угрозой для плода, не влияет на течение беременности и приводит к тем же исходам для зрения, что и у небеременных [4,6,11]. Лечение беременных аналогично таковому у небеременных с той разницей, что не рекомендуется интенсивная потеря веса ввиду угрозы для жизнеспособности плода. Во время беременности противопоказаны применение ингибиторов карбоангидразы из-за потенциального тератогенного воздействия на плод и диуретиков ввиду изменения электролитного состава крови и плацентарного кровотока. Имеются сообщения о спонтанном улучшении без лечения и при пристальном наблюдении за функцией зрительного нерва. Однако, в некоторых случаях с целью сохранения зрения рекомендуется постельный режим, поясничная пункция, декомпрессия оболочки зрительного нерва и люмбоперитонеальное шунтирование. Решение о начале лечения принимается в случае ухудшения остроты зрения [6,11].

Женщины должны тщательно контролироваться в течение всей беременности мультидисциплинарной командой. Неврологические и офтальмологические осмотры должны проводиться регулярно во время беременности. В акушерской клинике рекомендуется обсудить обезболивание в родах. Частота проведения периметрии зависит от симптомов. Если визуальные симптомы пациента стабильны, периметрия может проводиться каждые 2-3 месяца. Однако при любом изменении зрения пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью [11].

Своевременный контроль функций зрительного нерва, остроты зрения, цветоощущения, зрачковых рефлексов, поля зрения обеспечивает снижение отека зрительного нерва. Любое ухудшение этих параметров должно сопровождаться терапевтическим вмешательством, которое будет дополнительно снижать внутричерепное давление или давление вокруг заднего полюса глазного яблока для предотвращения потери зрения. Уменьшение калибра артерий является неблагоприятным признаком при хроническом застойном диске и показателем для проведения более агрессивного лечения [12].

Многие аспекты развития патологии органов зрения при беременности, осложненной преэклампсией, по сей день малоизучены.

Целью исследования явилось определить влияние преэклампсии на функциональное состояние органа зрения у беременных.

**Материал и методы.** Исследовано 77 беременных женщин (154 глаза) в возрасте от 17 до 43 лет, которые находились на стационарном лечении в «Сумском областном клиническом перинатальном центре» и на амбулаторном наблюдении в отделении микрохирургии глаза Городской клинической больницы №5 и на кафедре хирургии и онкологии, Медицинского института при Сумском государственном университете. Исследовали характер изменений основных зрительных функций у больных с преэклампсией средней и тяжелой степенью тяжести.

Выявлено, что у 47 женщин (94 глаза) в возрасте от 18 до 41 года беременность сопровождалась симптома-

ми преэклампсии различной степени тяжести. Наличие и степень тяжести преэклампсии у женщин основной группы идентифицированы акушерами-гинекологами согласно её клинической классификации в соответствии с требованиями ВОЗ и клиническими рекомендациями №15-4/10/2-7138 «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». В работе использовалась классификация Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG).

Для определения степени тяжести преэклампсии при отборе пациентов основной группы использованы следующие диагностические критерии: в группу преэклампсии легкой степени включали женщин с уровнем артериального давления 140-159/90-109 мм рт.ст., отёком ног и передней брюшной стенки, протеинурией более 0,3 г/л в сутки или более 0,3 г/л в сутки в двух разовых порциях мочи взятых с интервалом в 6 часов по величине в тест-полосках «1+».

В группу преэклампсии средней степени включены женщины со значением артериального давления: систолическое давление от 160 мм рт.ст. и выше, диастолическое давление 110 мм рт.ст. и выше, а также отёком нижних конечностей, передней брюшной стенки и лица, протеинурией более 5 г/л в сутки или более 3 г/л в сутках, в двух разовых порциях мочи, взятых с интервалом в 6 часов, по величине в тест-полосках «3+». В группу преэклампсии тяжёлой степени включены женщины с появлением на фоне преэклампсии любой степени следующих дополнительных признаков: нарушение зрения, головная боль, бессонница, быстро нарастающие отёки или аносарки, боли в эпигастрии и рвота, тромбоцитопения, нарушение функции почек и печени, признаки гипотрофии плода.

Легкая степень преэклампсии отмечена у 19 беременных (1 подгруппа); преэклампсия средней степени – у 15 пациенток (2 подгруппа); тяжелая степень преэклампсии – у 13 (3 подгруппа).

Все беременные получили обследование в соответствии со стандартом лечения в условиях женской консультации при диспансерном наблюдении по поводу беременности, которое включало: лабораторное обследование, консультации смежных специалистов, три ультразвуковых последовательных скрининга, исследование компенсаторно-приспособительных реакций плода по данным кардиотокографии. Женщины основной группы с преэклампсией средней и тяжёлой степеней получали в условиях стационара следующую терапию: метилдопа, нифедипин (с гипотензивной целью), β-адреноблокаторы, сульфат магния (профилактика судорог), сбалансированные кристаллоиды. В случае появления признаков хронического тромбгеморрагического синдрома дополнительно назначались: гидроксипрохлорид – волювен для инфузионной терапии (объём 1,0-1,2 л) и низкомолекулярные гепарины – фраксипарин.

Группу сравнения составили 30 женщин (60 глаз) сопоставимого возраста и сроков беременности с неосложненным течением.

В группу контроля вошли 30 соматически здоровые женщины (60 глаз), небеременные, в том же возрасте, без наличия беременности.

Основным методом исследования органа зрения является офтальмоскопия, дающая возможность исследовать и сосуды сетчатки, и саму сетчатку, особенно в динамическом наблюдении. Именно на состоянии сетчатки и ее сосудов основаны классификации изменений глазного дна. Патологические изменения сетчатки, ее сосудов, видимые офтальмоскопически при проэклампсии, в основных своих чертах совпадают с изменениями, наблюдаемыми при гипертонической болезни.

В некоторых случаях в ранней фазе может иметь место расширение и гиперемия сосудов глазного дна: артерии сетчатки полнокровны, полоса рефлекса шире; расширяются также и вены, становятся видны мелкие сосуды, невидимые в нормальных условиях, отчего все глазное дно кажется гиперемизированным.

У беременных в структуре экстрагенитальной патологии 18-19% составляет миопия, однако физиологически протекающая беременность при наличии миопии отрицательного влияния на зрительные функции практически не оказывает.

В качестве основных интеграционных показателей, характеризующих морфофункциональное состояние глаза, были выбраны острота зрения (ОЗ), характеристика суммарного поля зрения (ПЗ), центральный индекс отечности сетчатки (ИО) в макулярной и парамаккулярной областях.

Обследование пациентов включало визометрию, компьютерную периметрию с определением суммарного поля зрения, офтальмоскопию глазного дна и ретинальную томографию, биомикроскопию, тонометрию, а также определение порога электрической чувствительности фосфена (ПЭЧФ) и критической частоты исчезновения мелькающего фосфена (КЧЗМФ) [3].

Всем исследуемым выполнялся комплекс углубленного офтальмологического обследования. Во всех случаях проводили морфометрическое исследование макулярной зоны методом оптической когерентной томографии (прибор «STRATUS 3000», фирма «Carl Zeiss», Германия). Использовалась программа «Macular Thickness Map». Изучались показатели толщины сетчатки в фовеальной области и в зонах, отступив от фовеолы на 1 мм, 3мм и 6 мм, определяли суммарный объем макулярной области (ОМС) (карта анализа «Macular Thickness Volume»).

Исследования выполнялись в I, II и III триместрах беременности, а также спустя 2-4 месяца после родов (основная группа и группа сравнения). В группе контроля исследования выполнялись дважды с интервалами в 2-3 мес. (для исключения погрешности), с расчетом среднего показателя по группе. Проводили сравнительный анализ изучаемых параметров как между группами, так и подгруппами основной группы. С целью обработки полученных данных использовали методы математической статистики с расчетом достоверности по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее выборочное,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

**Результаты и их обсуждение.** В группе контроля значения средних показателей толщины фовеолярной сетчатки (ТФС) и объема макулярной сетчатки составило  $158,6 \pm 4,4$  мкм и  $7,01 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup>, соответственно. В группе сравнения ТФС не изменилась и соответствовала значениям контроля в I-III триместрах беременности. Так, к

III триместру она составила, в среднем,  $157,8 \pm 4,1$  мкм. Подобная ситуация имела место и с показателем объема макулярной области. В основной группе исследуемые показатели в I триместре не отличались от таковых групп сравнения и контроля ( $p > 0,05$ ).

Ко II триместру отмечено умеренное повышение среднего показателя ТФС -  $166,8 \pm 4,1$  мкм; разница статистически значима,  $p < 0,05$ , что сопровождалось умеренным повышением объема макулярной сетчатки -  $7,06 \pm 0,04$  мм<sup>3</sup> против  $7,03 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> в I триместре; незначимая разница,  $p > 0,05$ ). К III триместру отмечается дальнейшее повышение среднего показателя толщины фовеолы - до  $179,8 \pm 4,1$  мкм (значимая разница с показателем I триместра -  $159,1 \pm 4,0$  мкм,  $p < 0,05$ ); объема макулы - до  $7,37 \pm 0,05$  мм<sup>3</sup> против  $7,03 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

Ввиду изменений показателей к III триместру был осуществлен детальный анализ их динамики в подгруппах основной группы. Выявлено, что в 20 глазах первой подгруппы (53%) ко II-III триместру офтальмоскопически выявлялся спазм артериол с умеренным расширением и извилистостью венул, признаков отека сетчатки ни в одном глазу первой подгруппы не отмечено. Показатель ТФС колебался в пределах от 148,5 до 178,6 мкм, в среднем,  $160,1 \pm 4,0$  мкм, т.е. был сопоставим с таковым групп контроля и сравнения ( $p > 0,05$ ). Аналогичная картина выявлена при оценке данного показателя и в других изучаемых зонах фовеа (1, 3, 6 мм). Средний показатель ОМС для первой подгруппы оказался примерно сопоставимым с группами сравнения и контроля ( $6,99 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> против  $7,01 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> ( $p > 0,05$ )). У 77% женщин (23 глаза) второй подгруппы к III триместру выявлен выраженный спазм ретинальных артериол в сочетании с застойными венулами, извилистостью и неравномерностью их калибра. У 2 пациенток (2 глаза) выявлены единичные интратретинальные геморрагии в области экватора и периферии глазного дна. У двух пациенток (4 глаза) обнаружен фокальный отек сетчатки в области заднего полюса. Показатель ТФС варьировал в пределах от 170,3 до 197,7 мкм, в среднем,  $183,8 \pm 4,2$  мкм и статистически значимо отличался от таковых в контроле и группе сравнения ( $158,6 \pm 4,4$  и  $157,8 \pm 4,1$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Подобная картина имела место и в других зонах макулярной карты.

В одном глазу выявлено локальное отложение твердого экссудата с локальным утолщением слоя нервных волокон (верхне-височная ветвь сосудистой аркады). В 17 (57%) глазах (9 женщин данной подгруппы) произошло увеличение показателя ОМС от 7,35 до 8,1 мм<sup>3</sup>. Соответственно, средний показатель ОМС составил  $7,38 \pm 0,05$  мм<sup>3</sup> против  $7,01 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> в группах сравнения и контроля ( $p < 0,05$ ).

В третьей подгруппе во всех без исключения 26 глазах (13 пациенток) сформировался выраженный спазм ретинальных артериол с полнокровными, извилистыми венулами, штрихообразными геморрагиями в заднем полюсе. У 3 пациенток (4 глаза) это сочеталось с перипапиллярным отеком сетчатки; у одной женщины, по ходу сосудистых аркад, на сетчатке обоих глаз выявлены влажные экссудаты; у 2 женщин - зоны трансудации в области фовеа со штрихообразными геморрагиями по ходу сосудистых аркад.

В 20 глазах (77%) произошло достоверное увеличение толщины фовеолярной сетчатки, значения которой составили от 191 до 229 мкм. В остальных 6

глазах увеличение было более умеренным - значения ТФС находились в пределах 190 до 200 мкм. Средний показатель ТФС в III подгруппе составил  $198,3 \pm 4,5$  мкм, что значимо выше подобных показателей первой и второй подгрупп основной группы ( $160,1 \pm 4,0$  и  $183,8 \pm 4,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Данная тенденция оказалась характерной и для других секторов макулярной карты. Наибольшее утолщение сетчатки выявлено в ее височном, наружном и внутреннем квадрантах макулярной карты. Степень увеличения ТМС в данных секторах варьировала в пределах от 27 мкм до 48 мкм, в сравнении с I триместром беременности. Поэтому, суммарный показатель ОМС в этой подгруппе оказался наиболее высоким:  $7,90 \pm 0,07$  мм<sup>3</sup> против  $6,99 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> и  $7,38 \pm 0,05$  мм<sup>3</sup> соответственно в первой и второй подгруппах основной группы ( $p < 0,05$ ). Спустя 2-4 мес. после родов показатели ТФС и ОМС в группе сравнения составили  $157,4 \pm 4,6$  мкм и  $7,02 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> соответственно, т.е. не отличались от исходных значений и показателей контроля. В основной группе к этому сроку средний показатель ТФС составил  $169,9 \pm 4,8$  мкм, обнаруживая тенденцию к снижению в сравнении с III триместром, однако значимо превышая исходные данные I триместра ( $159,1 \pm 4,0$  мкм,  $p < 0,05$ ). Показатель ОМС к этому сроку снизился до  $7,08 \pm 0,05$  мм<sup>3</sup>. Практически достигнув своих исходных значений в I триместре ( $7,03 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup>). Тем не менее, в 3 глазах после средней степени преэклампсии и в 7 глазах после тяжелой ОМС оставался повышенным ( $7,4-7,6$  мм<sup>3</sup>).

**Заключение.** Таким образом, у женщин с неосложненным течением беременности и при легкой степени тяжести преэклампсии изменений ТФС и ОМС за исследуемые периоды не выявлено. Они произошли к третьему триместру беременности в подгруппах со средней и тяжелой степенью преэклампсии, особенно при ее сочетании с признаками отека мозга и проявились в статистически значимом повышении показателя ТФС выше 170 мкм и ОМС - выше 7,31 мм<sup>3</sup>. Согласно данным ряда авторов, подобные параметры ТФС и ОМС могут свидетельствовать о формировании субклинического ретинального отека макулярной зоны. Данное состояние вполне способно создавать благоприятный фон для последующих метаболических нарушений структур макулярной зоны, косвенным подтверждением чего является, что у женщин, перенесших преэклампсию, в отдаленные сроки обнаруживаются маркеры преэклампсии и остаются необратимые изменения в различных органах и системах организма.

#### **Выводы.**

1. При неосложненном течении беременности и легкой степени преэклампсии значимых изменений показателей толщины фовеолярной сетчатки и объема макулярной сетчатки как в различные триместры беременности, так и после родов не обнаружено.

2. При преэклампсии средней степени тяжести, наряду со спазмом ретинальных артериол и застоем в венозном русле к III триместру произошло статистически значимое увеличение среднего показателя толщины фовеолярной сетчатки ( $183,8 \pm 4,2$  мкм против  $158,6 \pm 4,4$  и  $157,8 \pm 4,1$  мкм в контроле и в группе сравнения соответственно,  $p < 0,05$ ); в 57% глаз - значимое увеличение среднего показателя ОМС ( $7,38 \pm 0,05$  мм<sup>3</sup> против  $7,01 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> в группах сравнения и контроля,  $p < 0,05$ ); в одном случае отек макулы определялся при офтальмоскопии.



3. Наиболее тяжелые ретиальные изменения развились к третьему триместру у беременных женщин с преэклампсией тяжелой степени. Изменения глазного дна проявлялись в виде спазма ретиальных артериол с венозным застоем, штрихообразных ретиальных геморрагий в заднем полюсе, а в единичных случаях – перипапиллярным отеком; влажными ретиальными экссудатами. В этой группе отмечено наиболее высокое повышение толщины фовеальной сетчатки и увеличение объема макулярной сетчатки ( $198,3 \pm 4,5$  мкм, и  $7,90 \pm 0,07$  мм<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ).

4. Спустя 2-4 месяца после родов в подгруппах средней и тяжелой степеней преэклампсии произошла редукция средних показателей толщины фовеальной сетчатки и объема макулярной сетчатки, хотя средние значения ТФС еще значимо превышали исходные показатели, а в 10 глазах ОМС оставался повышенным.

5. Изменения морфометрических параметров сетчатки прямо коррелировали со степенью тяжести преэклампсии.

Выявленные изменения макулярной сетчатки необходимо учитывать при прогнозировании риска формирования макулярной патологии и спустя много лет после родов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Фролова О.Г., Павлович С.В., Гребенник Т.К. Статистика преэклампсии и эклампсии при современных параметрах учета рождений // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2014. №2.
2. Макагон А.С. Изменения органа зрения при нормальной и патологически протекающей беременности // «Алтайская краевая офтальмологическая больница». Журнал: Научный Вестник 2016 №162. Алтайского государственного медицинского университета РФ. Барнаул (PDF).
3. Lekishvili, S.E. The influence of C-taurine antioxidant complex on biochemical blood parameters in the process of treatment of patients with diabetes mellitus of type II with nonproliferative diabetic retinopathy *Georgian Med News* 2014;2(227):14-20.
4. Mackensen F, Paulus WE, Max R, Ness T. Ocular Changes During Pregnancy. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(33-34):567-576.
5. Rahul Navinchandra Bakhda MS - Ocular manifestations of Pregnancy Induced Hypertension - Published Online: 30-SEP-2015.
6. Soheli Somani, MD, FRCSC, Pregnancy Special Considerations Updated: Oct 08, 2015.
7. Tadin I. et al. Hypertensive retinopathy and pre-eclampsia // *Collegium antropologicum*. – 2001. – Т. 25. – №. 1. – С. 77-81.
8. Sharma S., Wuntakal R., Anand A., Sharma T.K., Downey G. Pregnancy and the eye. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2006; 8: 141–146.
9. Краснощекова Е. Е., Бойко Э. В., Шадрин Ф. Е. Эволюция взглядов на выбор метода родоразрешения в зависимости от состояния глазного дна у беременных с периферической витреохориоретинальной дистрофией и регматогенной отслойкой сетчатки // *Офтальмолог. ведомости*. 2011. №2.
10. Коленко О.В. Сорокин. Е.Л. Родоразрешение при миопии у беременных женщин, выбор тактики. *Офтальмохирургия*. 2016; 3: 64-68.
11. Thirumalaikumar L, Ramalingam K, Heafield T. Idiopathic intracranial hypertension in pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2014;16:93–97.
12. Schiffman JS1, Scherokman B, Tang RA, Dorotheo EU, Prieto P, Varon J. Evaluation and treatment of papilledema in pregnancy *Comprehensive ophthalmology* 2006; 7(4):187-202.

#### SUMMARY

#### FUNCTIONAL STATUS OF THE VISUAL ORGAN DURING PREECLAMPSIA

<sup>1</sup>Lekishvili S., <sup>1</sup>Ovechkin D., <sup>2</sup>Babar T., <sup>3</sup>Hlushchenko N., <sup>1</sup>Kovalishin M.

<sup>1</sup>Sumy State University, Medical Institute, Sumy State University, Department of Surgery and Oncology; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology; <sup>3</sup>Academic and Research Institute of Law, Department of Administrative, Economic Law and Economic Security, Ukraine

The purpose of this research is to study the effect of preeclampsia of pregnant women on the functional status of the visual organ.

The research study was made on 77 pregnant women (154 eyes) from 17 to 43 years old. Based on the analysis of the research results, during uncomplicated pregnancy and mild preeclampsia we found no significant changes in the foveolar retinal thickness and macular retinal volume both during various trimesters of pregnancy and postpartum. In moderate preeclampsia along with spasm of retinal arterioles and congestion in the venous bed in the third trimester, there was a statistically significant increase in the average thickness of the foveolar retina ( $183.8 \pm 4.2$  micron versus  $158.6 \pm 4.4$  and  $157.8 \pm 4.1$  micron respectively in the control and in the comparison group,  $p < 0.05$ ); 57% of the eyes have a significant increase of the average FRT data ( $7.38 \pm 0.05$  mm<sup>3</sup> versus  $7.01 \pm 0.02$  mm<sup>3</sup> in the comparison and control groups,  $p < 0.05$ ); in one case, the macula oedema was determined by ophthalmoscopy.

In this group, the highest increase of the foveal retina thickness and the increase of the macular retina volume ( $198.3 \pm 4.5$  micron, and  $7.90 \pm 0.07$  mm<sup>3</sup>,  $p < 0.05$ ) were observed. After 2-4 months postpartum in the subgroups of moderate and severe preeclampsia, there was a reduction in the average values of foveal retinal thickness and macular retinal volume, although the mean MRV values still significantly exceeded the baseline, and in 10 eyes FRT elevated remained indices. Changes in the retina morphometric parameters directly correlated with the severity of preeclampsia. Identified changes in the macular retina must be considered when predicting the risk of the macular pathology formation many years postpartum.

**Keywords:** preeclampsia of pregnant, functional status of the visual organ.

#### РЕЗЮМЕ

#### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

<sup>1</sup>Лекишвили С.Э., <sup>1</sup>Овечкин Д.В., <sup>2</sup>Бабар Т.В., <sup>3</sup>Глущенко Н.В., <sup>1</sup>Ковалишин М.П.

<sup>1</sup>Сумской государственной университет, Медицинский институт, кафедра хирургии и онкологии; <sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии; <sup>3</sup>Учебно-научный институт права, кафедра административного, хозяйственного права и финансово-экономической безопасности, Украина

Целью исследования явилось изучить влияние преэклампсии у беременных на функциональное состояние органа зрения.

В исследовании участвовали 77 беременных женщин (154 глаза) в возрасте от 17 до 43 лет. Исследован характер изме-



нений основных зрительных функций у беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести.

На основании анализа результатов исследования при неосложненном течении беременности и легкой степени преэклампсии значимых изменений показателей толщины фoveолярной сетчатки и объема макулярной сетчатки как в различных триместрах беременности, так и после родов не обнаружено. При преэклампсии средней степени тяжести, наряду со спазмом ретинальных артериол и застоем в венозном русле, к III триместру произошло статистически значимое увеличение среднего показателя толщины фoveолярной сетчатки (ТФС) -  $183,8 \pm 4,2$  мкм против  $158,6 \pm 4,4$  и  $157,8 \pm 4,1$  мкм в контроле и в группе сравнения соответственно,  $p < 0,05$ ; в 57% глаз – значимое увеличение среднего показателя объема макулярной области (ОМС) -  $7,38 \pm 0,05$  мм<sup>3</sup> против  $7,01 \pm 0,02$  мм<sup>3</sup> в группах сравнения и контроля,  $p < 0,05$ . В этой группе отмечено значительное повышение ТФС и увеличение ОМС -  $198,3 \pm 4,5$  мкм, и  $7,90 \pm 0,07$  мм<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ . Спустя 2-4 мес. после родов в подгруппах средней и тяжелой степени преэклампсии произошла редукция средних показателей ТФС и ОМС, хотя средние значения ТФС еще значимо превышали исходные показатели, а в 10 глазах ОМС оставался повышенным. Изменения морфометрических параметров сетчатки прямо коррелировали со степенью тяжести преэклампсии.

Выявленные изменения макулярной сетчатки необходимо учитывать при прогнозировании риска формирования макулярной патологии и спустя много лет после родов.

## რეზიუმე

მხედველობის ორგანოს ფუნქციური მდგომარეობა პრეეკლამპსიის დროს

<sup>1</sup>ს. ლეკიშვილი, <sup>1</sup>დ. ოვეჩკინი, <sup>2</sup>ტ. ბაბარი, <sup>3</sup>ნ. გლუშენკო, <sup>1</sup>მ. კოვალეშინი

<sup>1</sup>სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, ქირურგიისა და ონკოლოგიის კათედრა; <sup>2</sup>მეან-გინეკოლოგიის კათედრა, <sup>3</sup>საგანმანათლებლო-სამეცნიერო სამართლის ინსტიტუტი, ადმინისტრაციული, კომერციული სამართლის და ფინანსურ-ეკონომიკური უსაფრთხოების კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეეკლამპსიის გავლენის შესწავლა ორსულებში მხედველობის ორგანოს ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

კვლევა ჩატარდა 17-43 წწ. ასაკის 77 ორსულ ქალზე

(154 თვალი). გამოკვლეულია ძირითადი მხედველობის ფუნქციის ცვლილების ხასიათი საშუალო და მძიმე ხარისხის პრეეკლამპსიის მქონე ავადმყოფებში. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ორსულობის გაურთულებელი მიმდინარეობის დროს და მსუბუქი ხარისხის პრეეკლამპსიის პირობებში ფოვეოლარული ბადურის სისქის და მაკულარული ბადურის მოცულობის მანვენებლების მნიშვნელოვანი ცვლილებები როგორც მშობიარობის სხვადასხვა ტრიმესტრში, ასევე მშობიარობის შემდეგ, არ აღმოჩნდა.

III ტრიმესტრში, პრეეკლამპსიის საშუალო სიმძიმის შემთხვევაში, რეტინალური არტერიოლების სპაზმს და ვენოზურ ქსელში შეგუბებას თან დაერთო სტატიკურად მნიშვნელოვანი ფოვეოლარული ბადურის სისქის საშუალო მანვენებლის მატება ( $183,8 \pm 4,2$  მკმ წინააღმდეგ  $158,6 \pm 4,4$  და  $157,8 \pm 4,1$  მკმ კონტროლისა და ძირითად ჯგუფში, შესაბამისად,  $p < 0,05$ ); თვალის 57% მნიშვნელოვნად მოიმატა აკულარული ბადურის მოცულობის საშუალო მანვენებელმა ( $7,38 \pm 0,05$  მმ<sup>3</sup> წინააღმდეგ  $7,01 \pm 0,02$  მმ<sup>3</sup> ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში  $p < 0,05$ ). მესამე ტრიმესტრში განვითარდა მეტად მძიმე რეტინალური ცვლილება პრეეკლამპსიის მძიმე სტადიის მქონე ორსულ ქალებში. თვალის ფსკერის ცვლილება გამოვლინდა რეტინალური არტერიების სპაზმით, ვენოზურ შეგუბებასთან ერთად, ხაზისმაგვარი რეტინალური სისხლჩაქცევებით უკანა პოლუსზე, ერთეულ შემთხვევებში პერიპაპილარული შეშუპებით, სველი რეტინალური ექსულაციით. ამ ჯგუფში აღნიშნულია ფოვეოლარული ბადურის სისქის მეტად მნიშვნელოვანი მატება და მაკულარული ბადურის მოცულობის ზრდა ( $198,3 \pm 4,5$  მკმ, და  $7,90 \pm 0,07$  მმ<sup>3</sup>, შესაბამისად,  $p < 0,05$ ).

მშობიარობიდან 2-4 თვის შემდეგ საშუალო და მძიმე ხარისხის პრეეკლამპსიის ქვეჯგუფებში წარმოიქმნა ფოვეოლარული ბადურის სისქის საშუალო მანვენებლის და მაკულარული ბადურის მოცულობის რედუქცია, მიუხედავად ამისა, ფოვეოლარული ბადურის სისქის საშუალო მანვენებლები ჯერ კიდევ მნიშვნელოვნად აღემატებოდა საბაზისო მანვენებლებს, ხოლო 10 თვალში მაკულარული ბადურის მოცულობის მანვენებელი დარჩა მაღალი. ბადურის მორფოქტრული პარამეტრების ცვლილება პირდაპირ კორელაციაში იყო პრეეკლამპსიის სიმძიმის ხარისხთან.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ მაკულარული ბადურის გამოვლენილი ცვლილებები აუცილებელია გათვალისწინებული იყოს მშობიარობიდან რამდენიმე წლის შემდეგ მაკულარული პათოლოგიის ფორმირების რისკის განსაზღვრისათვის.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА К У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Киселева М.Н.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,  
факультет последипломного образования, кафедра педиатрии и неонатологии, Украина*

Информационное обеспечение врачей, причастных к оказанию медицинской помощи новорожденным и младенцам, современными научно-обоснованными данными необходимо не только для коррекции выявленных патологических изменений в организме ребенка, но и для поддержания политического аспекта, так как именно уровень детской заболеваемости и смертности является показателем благоустройства страны [2]. Знания современных подходов к профилактике поздних кровотечений, ассоциированных с дефицитом витамина К<sub>1</sub> (ПКАДВК) у новорожденных и младенцев, значимы не только для неонатологов, но и для врачей общей практики, семейной медицины (ОПСМ). Именно сегодня, в период реформирования медицинской отрасли на врачей ОПСМ будет возложена организация амбулаторной помощи как новорожденным так и детям других возрастных групп [2].

Одной из опасностей, угрожающей здоровью и жизни новорожденных и грудных детей, является патология гемостаза [1,3,5], наиболее частыми проявлениями которой считаются кровотечения, отличающиеся этиологической составляющей. Кровотечения у детей могут быть проявлениями самостоятельного геморрагического заболевания, осложнением другой патологии, а также проявлением местных сосудисто-тканевых повреждений. Причинами геморрагий могут быть как генетические дефекты, так и приобретенные нарушения факторов свертывания. Любое изолированное или сочетанное нарушение в одном или нескольких звеньях гемостаза может привести к развитию кровоточивости, клинические проявления которой часто похожи. Именно поэтому, в неонатологическую практику твердо вошел термин геморрагический синдром новорожденных (ГСН). Это не диагноз, а комбинация патологических симптомов, связанных с нарушением свертываемости крови, увеличением проницаемости сосудов, любыми структурными и количественными изменениями клеток крови. Кровоизлияния могут быть различной степени тяжести, от петехий, экхимозов до массивного кровотечения. Проведение адекватной гемостатической терапии при сходстве клинических проявлений нарушений в системе гемостаза диктует необходимость установления причины кровотечений у новорожденных [1,23].

Геморрагическая болезнь новорожденных (младенцев) (ГрБН) (P53) – приобретенное или врожденное заболевание неонатального / грудного периода, относится к первичным нарушениям гемостаза и проявляется повышенной кровоточивостью вследствие недостаточности факторов свертывания (II, VII, IX, X), активность которых зависит от уровня в организме витамина К<sub>1</sub> [1,2]. При недостатке витамина К<sub>1</sub> в печени происходит синтез неактивных факторов II, VII, IX и X, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови [32].

Этиологически точным сроком, определяющим форму ГрБН, является время появления признаков кровотечения, ассоциированного с дефицитом витамина К<sub>1</sub> (КАДВК). Исторически сложилось, что все нарушения в системе гемостаза группируются в клинический диагноз: геморраги-

ческий синдром. Диагноз ГрБН устанавливают методом исключения других причин, приводящих к кровотечениям у новорожденных [22,29,30].

Факторами риска развития ГрБН при беременности являются: использование перед родами антикоагулянтов (варфарина), противосудорожных препаратов (карбамазепин, фенитоин), нестероидных противовоспалительных средств, некоторых антибиотиков (цефалоспорины, рифампицин), сульфаниламидов, барбитуратов, изониазида; тяжелые формы гестоза; заболевания желудочно-кишечного тракта (энтеропатия, дисбактериоз кишечника, заболевания печени, желчевыводящих путей), а при родах - хроническая гипоксия, асфиксия плода и новорожденного; роды путем кесарева сечения; родовая травма. Что касается новорожденного, факторами риска являются: низкий уровень витамина К<sub>1</sub> при рождении, низкая плацентарная транспортировка витамина К<sub>1</sub>, низкий уровень витамина К<sub>1</sub> в грудном молоке, стерильность пищеварительного тракта при рождении, незрелость белоксинтезирующей функции печени, недозрелость, отсутствие или недостаточный объем грудного вскармливания; парентеральное питание; антибактериальная терапия [5,6,10].

Для большинства людей основным диетическим источником витамина К<sub>1</sub> являются зеленые листовые овощи: шпинат, латук, разновидности капусты (кормовая, белокочанная, цветная, брокколи, брюссельская); растения: крапива, дьявольская трава, пшеница (отруби) и другие злаки; фрукты (авокадо, киви и бананы), мясо, коровье молоко и молочные продукты, яйца, соя и ее продукты. Значительное количество витамина К<sub>1</sub> содержит оливковое масло [3,37]. Витамин К<sub>1</sub> также является одним из продуктов жизнедеятельности некоторых видов бактерий, которые живут в тонком и толстом кишечнике (кишечная флора).

ГрБН, как правило, проблема детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, поскольку стандартные коммерческие детские смеси содержат витамин К<sub>1</sub>. Возникает вопрос, в чем причина развития ГрБН именно у детей, находящихся на грудном вскармливании? Грудное молоко матери содержит весьма небольшое количество витамина К<sub>1</sub>. Первичная флора кишечника (*Lactobacillus*) не синтезирует витамин К<sub>1</sub>. Потребление грудного молока в количестве 150 мл/кг/сут покрывает всего лишь 40% потребности доношенного ребенка и около 4-8% недоношенного младенца в витамине К<sub>1</sub> [24,25,27].

Частота ГрБН колеблется в пределах 0,25-1,7% и зависит от частоты грудного вскармливания в популяции и профилактического применения витамина К<sub>1</sub> [1,35]. В основе классификации ГрБН лежит возраст ребенка на момент начала кровотечения: первые 24 ч жизни (ранняя), со 2-го по 6-7-й дни жизни (классическая), с 8-го дня жизни до 15-20 недель жизни (поздняя), т.е., повышенный риск развития ГрБН существует до 6 месячного возраста [1,4].

Развитие ранней геморрагической болезни обусловлено низким содержанием витамина К<sub>1</sub> у плода. Проявления ранней ГрБН в виде подкожных гематом, внутричерепных

Таблица. Концентрация витамина К<sub>1</sub> в грудном молоке

	Грудное молоко	Грудное молоко с добавлением витаминов	Начальное молоко	Молоко для недоношенных детей
Витамин К <sub>1</sub> , мкг/л	1-4	6,5 (1 саше - 3,1)	4,5-5,5	5,5-6,5

кровоизлияний, кровотечений в паренхиматозные органы могут развиваться как внутриутробно, так и в первые 24 ч жизни. Известно, что после рождения поступление витамина К<sub>1</sub> с грудным молоком незначительно, активный синтез витамина К<sub>1</sub> кишечной микрофлорой начинается только с 3-5-х суток жизни ребенка. У недоношенных детей с очень низкой массой тела определяется невысокий уровень синтеза полипептидных предшественников плазменных факторов свертывания крови печенью плода и новорожденного.

Настораживать неонатолога, в контексте развития ГрБН, должно присутствие даже незначительных проявлений геморрагического синдрома: малая масса тела при рождении, низкое суточное увеличение массы тела [22]. Наиболее распространенными местами кровотечения при ГрБН считается остаток пуповины, пупочная ранка, слизистые оболочки, пищеварительный тракт, легкие, места пункций в вену. Характерными признаками ГрБН может быть кровь в кале или моче, подкожные гематомы на голове, кефалогематома. Весьма опасным для жизни проявлением ГрБН считается развитие внутрочерепных кровоизлияний, которые являются основной причиной смертности и тяжелых отдаленных, в первую очередь, неврологических последствий. Серьезным, угрожающим жизни, осложнением ГрБН является развитие гемоволемического шока [23,27]. Классическая форма ГрБН развивается в течение первой недели после рождения, как правило, у детей, которые не получили профилактически витамин К<sub>1</sub> (фитоменадион) при рождении и вскармливаются грудным молоком. Поздняя форма геморрагической болезни вторично возникает вследствие заболеваний печени (гепатит, атрезия желчных ходов), длительного парентерального питания или синдрома мальабсорбции (целиакия, хроническая диарея, кистозный фиброз). Дефицит А1-антитрипсина ассоциируется с заболеваниями легких и печени, при которых наблюдается нарушение синтеза и карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты полипептидных предшественников плазменных факторов свертывания крови [31], что, в свою очередь, приводит к отклонениям в выработке К-зависимых факторов (II, VII, IX, X) или их качественным дефектам. Подтверждением этих нарушений является удлинение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, замедление первой фазы коагуляции [32,33,38].

Врачам необходимо помнить, что поздняя форма ГрБН может иметь неспецифические клинические проявления в виде судорог, повышения уровня большого родничка над костями черепа, вялого сосания, нарушенного усвоения пищи, рвоты, диареи, желтухи, бледности. Наибольшей опасностью, угрожающей жизни детей, считаются случаи поздней формы ГрБН, которые проявляются внутрочерепными кровотечениями (ВЧК) (50-80% случаев). Именно ВЧК представляют непосредственную угрозу не только для качества жизни детей, но и вызывают высокую смертность (15-38%).

Неспецифичность клинических проявлений поздней ГрБН ассоциируется с ошибками врача в назначении антибиотиков, семитикона, парацетамола до постановки диагноза [3,12].

Основным источником поступления витамина К<sub>1</sub> у младенцев в возрасте 3-6 месяцев жизни считается грудное молоко, содержание витамина К<sub>1</sub> в котором недостаточно и обратнопропорционально коррелирует с гестационным возрастом. Грудное молоко при доношенной беременности содержит витамин К<sub>1</sub> в количестве 0,25 мкг/100 мл, в то время как молочные смеси - около 5 мкг/100 мл [26].

В грудном молоке матерей недоношенных детей также определяется низкое содержание витамина К<sub>1</sub> - 3 мкг/л (колеблется в пределах 1-4 мкг/л). Поэтому во врачебной практике применяют обогащение грудного молока витамином К<sub>1</sub> (фитоменадион) для недоношенных и доношенных детей (таблица) [25,31].

Из патофизиологических особенностей развития поздней ГрБН, следует, что ее происхождение вторичное [28]. Как правило, поздняя форма ГрБН - результат отсутствия профилактики, исключительно грудное вскармливание (идиопатическая форма), нераспознанного ранее холестаза (вторичная форма), отказа от введения последующих доз витамина К<sub>1</sub> (фитоменадион). Исключить ГрБН необходимо при желтухе, которая наблюдается у новорожденного после 3-недельного возраста, холестатический оттенок кожи до 3-месячного возраста, светлого или обесцвеченного кала, темной мочи, а также в случае гепатоспленомегалии. Такая клиническая симптоматика у новорожденных является показанием к определению концентрации билирубина с разделением его на фракции. Целесообразно также определение уровня PIVKA-II (протеина, ассоциированного с дефицитом витамина К) с целью выявления недостаточности витамина К<sub>1</sub> [14,15,18,21].

В случаях проявления кровотечения у новорожденного в первом полугодии жизни и констатации нарушений свертывания крови в виде существенного удлинения протромбинового времени (ПВ) и протромбинового индекса при нормальных показателях фибриногена и количества тромбоцитов, а также отсутствии продуктов распада фибриногена необходимо исключить диагноз ГрБН [20,22]. Подтверждением диагноза ГрБН является сокращение ПВ спустя 30-60 минут после введения витамина К<sub>1</sub>. Профилактика поздней формы ГрБН с определением специфических маркеров дефицита витамина К<sub>1</sub> основывается на оценке концентрации PIVKA II методом ELISA (PIVKA II >3 нг/мл указывает на дефицит витамина К<sub>1</sub>).

Уровень PIVKA-II - функциональный маркер коагуляции [13,25]. Белки PIVKA II появляются спустя 4 недели после введения 1 мг витамина К<sub>1</sub> с одинаковой частотой, независимо от способа введения (внутримышечный или *per os*) [8,9]. Процент детей с белками PIVKA II увеличивается с возрастом - в 4 и 12 недель жизни. Следует отметить, что у детей, которых кормят искусственными смесями, белки PIVKA II не обнаруживают. Высокочувствительным маркером дефицита витамина К<sub>1</sub> считается повышение уровня гамма-карбоксипротромбина (ГКТ).

Таким образом, разовое внутримышечное или пероральное введение витамина К<sub>1</sub> не обеспечивает эффективную профилактику поздней формы ГрБН у детей старше 4 недели жизни [7,26].

Одной из основных причин развития позднего дефицита витамина  $K_1$  у младенцев считается холестаза. В неонатальный период холестаза возникает с частотой 1 на 2500 родов. Причинами развития хронического холестаза новорожденных и младенцев являются: атрезия желчевыводящих путей, генетическая предрасположенность к метаболическим расстройствам (дефицит альфа-1-антитрипсина, прогрессирующий семейный внутривитрипеченочный холестаза, галактоземия, тирозинемия), расстройства развития, в т.ч. синдром Alagille, а также врожденные инфекции из группы TORCH, инфекции мочевыводящей системы [1,2,22,31]. У новорожденных, родившихся преждевременно, наиболее распространенной причиной холестаза является длительное парентеральное питание [6].

Холестаза развивается в случаях, когда концентрация прямого билирубина превышает 17,1 мкмоль/л при концентрации общего билирубина  $\leq 85,5$  мкмоль/л или концентрация прямого билирубина превышает 20% от общего билирубина при его концентрации больше 85,5 мкмоль/л. При хроническом холестазе концентрации прямого билирубина превышает 34,2 мкмоль/л [15,16,18]. Концентрация прямого билирубина может увеличиваться в случаях гемолиза на второй недели жизни. Дефицит витамина  $K_1$  может быть первым признаком нарушения его всасывания при холестазе с симптомами тяжелого кровотечения. Поэтому новорожденным с холестазом назначают высокие дозы (5 или 10 мг) витамина  $K_1$  ежедневно или каждые 3 дня с целью профилактики кровотечений. Недоношенные дети с диагностированным холестазом, требующие введения лечебных доз витамина  $K_1$  должны получать 2-2,5 мг 1-3 раза в неделю перорально (дополнительно 0,5-1 мг в/м, ориентировочно каждые четыре недели), даже при нормальных результатах исследований показателей системы свертывания крови.

Симптоматический дефицит витамина  $K_1$  у новорожденных и грудных детей устраняется внутривенным или внутримышечным введением витамина  $K_1$  (фитоменадион) в дозе 1-2 мг. Однако необходимо учитывать, что недоношенные дети, находящиеся на полном парентеральном питании, получают повышенную дозу вит  $K_1$  в 10 раз, поэтому для детей с гестационным возрастом менее 32 недель с целью профилактики дефицита витамина  $K_1$  следует рассмотреть необходимость применения более низких доз витамина  $K_1$  (0,2-0,3) мг [6,7,12]. Известно, что 1 мг витамина  $K_1$  в неделю или введение 2 мг витамина  $K_1$  внутримышечно при рождении, эффективно защищают от геморрагической болезни детей с атрезией желчевыводящих путей [11,28,31,32].

Особыми в профилактике развития позднего дефицита витамина  $K_1$  считаются дети с муковисцидозом. У больных муковисцидозом, несмотря на послеродовой профилактический запас витамина  $K_1$ , появляются отдельные случаи кровотечения, ассоциированные с дефицитом витамина  $K_1$  [30].

Рутинное потребление витамина  $K_1$  в первые месяцы жизни при муковисцидозе рекомендуется во многих странах мира, поскольку дефицит витамина  $K_1$  у детей с муковисцидозом приводит не только к частому появлению синяков и возникновению кровотечений, но и к нарушениям минерализации скелета, формированию остеопороза.

Рекомендуемые дозы варьируют в пределах 150-300 мкг/сут. Рекомендованная начальная доза для младенцев с диагнозом муковисцидоз составляет 250-500 мкг/сут. Средние и высокие дозы витамина  $K_1$  используют у детей после 3 лет. Дальнейшее применение будет зависеть от

результатов исследований, мониторинга ресурсов витамина  $K_1$  в организме [11,30,33].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (ААП), всем новорожденным необходимо вводить витамин  $K_1$  внутримышечно в дозе от 0,5 до 1 мг витамина  $K_1$  в первые шесть часов после рождения [23].

Рекомендации Канадского комитета педиатрии/Коллегии семейных врачей Канады согласуются с рекомендациями ААП о внутримышечном введении витамина  $K_1$  в течение первых шести часов после рождения в дозе 0,5 мг, если масса тела ребенка при рождении менее 1500 г и 1 мг для детей с массой тела при рождении больше 1500 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует вводить 1 мг витамина  $K_1$  внутримышечно в первые шесть часов жизни для всех новорожденных. [38].

В случаях, когда новорожденный находится на грудном вскармливании и получает витамин  $K_1$  в дозе 25 мкг/сутки перорально с начала второй недели жизни до завершения третьего месяца и наблюдаются геморрагические проявления, необходимо, в первую очередь, исключить холестаза, что подтверждается данными реестра случаев кровотечений, обусловленных дефицитом витамина  $K_1$ , в Голландии, где витамин  $K_1$  применяется по схеме 1 мг перорально+25 мкг/сутки перорально до третьего месяца жизни [4].

Результаты исследований, проведенных I. Sermet-Gaudelus и соавт. [30] подтверждают отсутствие дефицита вит  $K_1$  у здоровых детей, получавших дополнительно витамин  $K_1$  в дозе 25 мкг/сутки до 30 дней жизни. Концентрация PIVKA-II у этих детей оставалась стабильной до трехмесячного возраста.

Европейские схемы профилактики позднего дефицита витамина  $K_1$  различны, что обусловлено местными особенностями. Например, в Нидерландах назначают 1 мг витамина  $K_1$  перорально при рождении плюс 150 мкг/сутки (ранее 25 мкг/сутки), в Италии первая доза витамина  $K_1$  составляет 0,5 мг внутримышечно или 2 мг перорально плюс 25 мкг/сутки, в Дании – 2 мг перорально плюс 1 мг/неделю с продолжением использования до 3 месяцев жизни, в Швейцарии и Германии – 3 мг перорально, во Франции 2 мг перорально/неделю до 6 месячного возраста [10,29,30,35,36].

Длительное сохранение высокой концентрации витамина  $K_1$  в крови после внутримышечного введения - это результат лучшей биодоступности в сравнении с пероральным способом введения препарата, а также эффект «депо» (медленное высвобождение липофильного витамина  $K_1$  из мышцы, медленное выведение метаболитов витамина  $K_1$  из мочи после в/м введения). Витамин  $K_1$ , (фитоменадион), вводимый внутривенно, действует очень быстро, однако недолго (период полувыведения  $T_{0,5} \approx 24$  часа). Быстро выводятся метаболиты витамина  $K_1$  с мочой. Введение 1-2 мг витамина  $K_1$  вовнутрь не вызывает стремительного роста его концентрации в крови [14,16,18,22].

После перорального приема 1 мг витамина  $K_1$  удельные концентрации витамина  $K_1$  в крови (в сравнении с выявленными у детей, которых кормят смесями) сохраняются только в течение 1 недели. Спустя 2-3 недели концентрации витамина  $K_1$  в крови у детей, которых кормят грудным молоком, резко снижается, то есть защита ребенка от возникновения поздней формы ГрБН исчезает.

Европейская педиатрическая ассоциация гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) разработала рекомендации по применению витамина  $K_1$  у новорож-



денных и младенцев (2016) [27] цель которых состояла в определении состояния, распространенности, обсуждении текущей практики профилактики и ее результативности, а также составлении рекомендаций по профилактике дефицита витамина  $K_1$  у здоровых новорожденных и грудных детей. Согласно рекомендациям, необходимо всем новорожденным назначать профилактическую дозу витамина  $K_1$  (фитоменадион).

Дату, дозу и способ введения витамина  $K_1$  необходимо задокументировать. Отказ родителей от профилактического введения витамина  $K_1$  (фитоменадион), после предоставления адекватной информации о необходимости введения, должен быть записан, особенно из-за повышения риска развития ГрБН при несвоевременном введении. Здоровые новорожденные должны получить 1 мг витамина  $K_1$  (фитоменадион) путем внутримышечного введения при рождении или трижды по 2 мг витамина  $K_1$  (фитоменадион) перорально при рождении, дальше, спустя 4-6 дней и 4-6 недель или 2 мг витамина  $K_1$  перорально при рождении и еженедельно в дозе 1 мг внутрь в течение 3 месяцев. Если у младенца возникла рвота в пределах одного часа после введения витамина  $K_1$ , целесообразно повторение пероральной дозы. Внутримышечное применение витамина  $K_1$  предпочтительнее перед внутривенным введением, за счет достижения большей эффективности и надежности введения. Преимущества внутривенного введения витамина  $K_1$  зависят от соблюдения протокола и может иметь отличия в связи с влиянием количества населения и медицинских учреждений [10,18,14,19,22].

Оральный путь введения витамина  $K_1$  не подходит для недоношенных новорожденных, детей с холестазом, нарушенным всасыванием в кишечнике, при плохой переносимости орального витамина  $K_1$ , или тем детям, чьи матери принимают лекарства, которые препятствуют обмену витамина  $K_1$  [25].

В случае отказа родителей вводить витамин  $K_1$ , несмотря на подробные объяснения, следует попросить родителей подписать документ о том, что они получили исчерпывающую информацию, имели возможность задавать вопросы и понимают последствия своего решения. Этот документ за подписью врача должен присутствовать при разъяснительной беседе, после подписания его необходимо прикрепить к медицинской документации ребенка [11,12].

Введение в программу образования беременных женщин тематики, касающейся профилактики дефицита витамина  $K_1$ , объяснение родителям серьезных последствий дефицита витамина  $K_1$  у новорожденных с поддержанием роли родителей в осуществлении профилактики развития ГрБН, должно благоприятно повлиять на соблюдение рекомендаций по профилактике ГрБН родителями или опекунами ребенка [24,27].

Таким образом, профилактику как раннего, так и позднего дефицита витамина  $K_1$  необходимо проводить всем новорожденным при отсутствии противопоказаний к введению витамина  $K_1$ .

Профилактика геморрагического синдрома, ассоциированного с развитием позднего дефицита витамина  $K_1$ , проводится у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании в первые три месяца жизни, начиная с восьмого дня жизни.

Дозу витамина  $K_1$ , путь, кратность введения и длительность применения определяют причины дефицита витамина  $K_1$  (исключительно грудное вскармливание до 6 месячного возраста, длительное, дольше 7 дней парентеральное питание, холестаза, муковисцидоз, синдром мальабсорбции).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Детская гематология / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 656 с.: ил.
2. Неонатология з позицій сімейного лікаря (третє оновлене видання) / Т.К. Знаменська, О.К. Толстанов, В.І. Похилько і співав. – Київ, 2015. – 432 с.
3. Alatas F.S., Hayashida M., Matsuura T., Saeki I., Yanagi Y., Taguchi T. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:552-7.
4. Baker A., Stevenson R., Dhawan A., Goncalves I, Socha P, Sokal E. Guidelines for nutritional care for infants with cholestatic liver disease before liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2007;11:825-34.
5. Busfield A., Samuel R., McNinch A., Tripp J.H. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child* 2013;98:41-7.
6. Bolisetty S., Gupta J.M., Graham G.G., Salonikas C., Naidoo D. Vitamin K in preterm breastmilk with maternal supplementation. *Acta Paediatr* 1998;87:960-2.
7. Czech-Kowalska J., Nowakowska-Rysz M., Latka-Grot J., A.D. Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u wcześniaków żywionych enteralnie. *Klinika Ped* 2011;19:219-25.
8. Clarke P., Mitchell S.J., Shearer M.J. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K(1)) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period. *Nutrients* 2015;7:8308-20.
9. Cornelissen E.A., Kollee L.A., De Abreu R.A., et al. Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on vitamin K1, PIVKA-II, and clotting factors in breast fed infants. *Arch Dis Child* 1992;67:1250-4
10. Cornelissen E.A., Kollee L.A., van Lith T.G., Motohara K., Monnens L.A. Evaluation of a daily dose of 25 micrograms vitamin K1 to prevent vitamin K deficiency in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:301-5.
11. Cottam S.T., Connett G.J.. Routine use of daily oral vitamin K to treat infants with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2015;16 Suppl 1:22-4.
12. De Bruyne R., Van Biervliet S., Vande Velde S., Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011;170:279-84.
13. Dituri F., Buonocore G., Pietravallo A., et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25:1660-3.
14. Eventov-Friedman S., Vinograd O., Ben-Haim M., Penso S., Bar-Oz B., Zisk-Rony R.Y. Parents' knowledge and perceptions regarding vitamin K prophylaxis in newborns. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:409-13.
15. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal Cholestasis. *NeoReviews* 2013;14.
16. Gosai S., Broadbent R.S., Barker D.P., Jackson P.M., Wheeler B.J. Medical and midwifery attitudes towards vitamin K prophylaxis in New Zealand neonates. *J Paediatr Child Health* 2014;50:536-9.
17. Greer F. Vitamin A, E and K. In: Tsang R., Uauy R., Koletzko B., Zlotkin S., etc. *Nutrition of the Preterm Infants Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, Ohio 2005:141-72.

18. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health* 2007;12:401-18.
19. Hansen K.N., Minousis M., Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:802
20. Haroon Y., Shearer M.J., Rahim S., Gunn W.G., McEnery G., Barkhan P. The content of phyloquinone (vitamin K1) in human milk, cows' milk and infant formula foods determined by high-performance liquid chromatography. *J Nutr* 1982;112:1105-17.
21. Harrington D.J., Clarke P., Card D.J., Mitchell S.J., Shearer M.J. Urinary excretion of vitamin K metabolites in term and preterm infants: relationship to vitamin K status and prophylaxis. *Pediatr Res* 2010;68:508-12
22. Ijland M.M., Pereira R.R., Cornelissen E.A.. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* 2008;167:165-9
23. Isser D.Y., Jansen N.J., Ijland M.M., de Koning T.J., van Hasselt P.M. Intracranial bleeding due to vitamin K deficiency: advantages of using a pediatric intensive care registry. *Intensive Care Med* 2011;37:1014-20.
24. Jagannath V.A., Fedorowicz Z., Thaker V., Chang A.B.. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008482.
25. Kumar D., Greer F.R., Super D.M., Suttie J.W., Moore J.J. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001;108:1117-22.
26. McNinch A.W., Upton C., Samuels M., et al. Plasma concentrations after oral or intramuscular vitamin K1 in neonates. *Arch Dis Child* 1985;60:814-8
27. Mihatsch W.A. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Mihatsch W.A.; Braegger C., Bronsky J. et al. / *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(1):123-9.
28. Ozdemir M.A., Karakukcu M., Per H., Unal E., Gumus H., Patiroglu T. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients. *Childs Nerv Syst* 2012;28:247-51.
29. Sahni V., Lai F.Y., MacDonald S.E.. Neonatal vitamin K refusal and nonimmunization. *Pediatrics* 2014;134:497-503
30. Sermet-Gaudelus I., Mayell S.J., Southern K.W. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis* 2010;9:323-9.
31. Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood reviews* 2009;23:49-59.
32. Shearer M.J. Chemistry, sources and metabolism of vitamin K with special reference to the newborn. . In: Sutor AH, Hathaway WE, eds. *Vitamin K in infancy*. Basel: Schattauer 1995:21-32.
33. Sutor A.H., von Kries R., Cornelissen E.A., McNinch A.W., Andrew M. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in infancy. ISTH Pediatric/Perinatal Subcommittee. International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis* 1999;81:456-61.
34. Unal E., Ozsoylu S., Bayram A., et al. Intracranial hemorrhage in infants as a serious, and preventable consequence of late form of vitamin K deficiency: a selfie picture of Turkey, strategies for tomorrow. *Childs Nerv Syst* 2014;30:1375-82.
35. Van Hasselt P.M., de Koning T.J., Kvist N., et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008;121:e857-63.

36. Von Kries R., Gobel U. Oral vitamin K prophylaxis and late haemorrhagic disease of the newborn. *Lancet* 1994;343:352.
37. Von Kries R., Becker A., Gobel U. Vitamin K in the newborn: influence of nutritional factors on a-carboxy-prothrombin detectability and factor II and VII clotting activity. *Eur J Pediatr* 1987;146:123-7.
38. World Health Organization. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Evidence for Technical Update of Pocket Book Recommendations: Newborn Conditions, Dysentery, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care. Geneva: World Health Organization.; 2012.

## SUMMARY

### CURRENT APPROACHES TO PREVENTION OF BLEEDINGS, ASSOCIATED WITH VITAMIN K DEFICIENCY IN NEWBORNS AND INFANTS

**Kiselova M.**

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Pediatrics and Neonatology of the Faculty of Postgraduate Education, Lviv, Ukraine*

In the article intended for neonatologists, general practitioners and family doctors, the main causes of hemostatic disorders that lead to the development of hemorrhagic syndrome in newborns and infants are given. The emphasis is on the different forms of neonatal hemorrhagic disease (HD), which is based on the deficiency of vitamin K<sub>1</sub>, and therefore the bleeding that is observed in children who are breastfed in the first half of life is mostly associated, namely, with vitamin K deficiency. Risk factors of HD depending from the time of the beginning, of the action of one or another factor. The main clinical manifestations of both early and late forms of HD are described, it is shown which of them are mistakenly diagnosed that lead to the appointment of the wrong treatment.

The assessment of the need for prevention of late form of bleeding associated with vitamin K deficiency is carried out by determining the concentration in the blood of a functional coagulation marker - PIVKA II.

Modern methods of prevention of late bleeding associated with vitamin K<sub>1</sub> deficiency, based on nosological units - chronic cholestasis, cystic fibrosis, are presented.

The current recommendations on the use of vitamin K<sub>1</sub> in newborns and infants of the American Academy of Pediatrics, the scientific community of Canada, Netherlands, Switzerland, Germany, France, the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), the World Health Organization, which are clearly followed by the effects of local peculiarities are described and interpreted. on approaches to the prevention of bleeding associated with vitamin K<sub>1</sub> deficiency, which affects the choice of a single dose, the duration of the prophylactic course and the route of administration of vitamin in K<sub>1</sub> (phytomenadion).

The role of parents in the prevention of vitamin K deficiency is emphasized.

**Keywords:** vitamin K deficiency, phytomenadion, newborns, infants.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА К У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Киселева М.Н.

*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, кафедра педиатрии и неонатологии факультета последипломного образования, Украина*

В статье, предназначенной для врачей-неонатологов и врачей общей практики, семейной медицины, приведены основные причины нарушений в системе гемостаза, которые способствуют развитию геморрагического синдрома у новорожденных и детей грудного возраста. Акцентировано внимание на различных формах геморрагической болезни новорожденных (ГрБН), в основе которой лежит дефицит витамина К<sub>1</sub>. Кровотечения у детей, находящихся на грудном вскармливании в первом полугодии жизни, в основном, ассоциированы с дефицитом витамина К<sub>1</sub>. Выделены факторы риска ГрБН в соответствии со временем начала действия того или иного фактора. Описаны основные клинические проявления как ранней, так и поздней форм ГрБН, показано, какие из них ошибочно расцениваются и приводят к назначению неправильного лечения.

Оценка профилактики поздней формы ГрБН проводится определением концентрации в крови функционального маркера коагуляции PIVKA II.

Описаны и интерпретированы современные рекомендации по применению витамина К<sub>1</sub> у новорожденных и младенцев Американской академии педиатрии, научных сообществ Канады, Нидерландов, Швейцарии, Германии, Франции, Европейской педиатрической ассоциации гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), ВОЗ, в которых четко прослеживается влияние местных особенностей регионов на подходы к профилактике кровотечений, ассоциированных с дефицитом витамина К<sub>1</sub> у детей, что сказывается на выборе разовой дозы, длительности применения профилактического курса и путей введения витамина К (фитоменадиона).

Подчеркнуто значение роли родителей в осуществлении профилактики дефицита витамина К<sub>1</sub>.

## რეზიუმე

К ვიტამინის დეფიციტთან ასოცირებული სისხლდენების პროფილაქტიკა ახალშობილებსა და ჩვილი ასაკის ბავშვებში: თანამედროვე მიდგომები

მ. კისელიოვა

ღვოვის დანილა გალიცკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი განათლების ფაკულტეტის პედიატრიის და ნეონატოლოგიის კათედრა, უკრაინა

ექიმი-ნეონატოლოგების, ზოგადი პროფილისა და ოჯახის ექიმებისათვის განკუთვნილ სტატიაში მოყვანილია ჰემოსტაზის სისტემის დარღვევის ძირითადი მიზეზები, რომელიც ხელს უწყობს ჰემორაგიული სინდრომის განვითარებას ახალშობილებსა და ჩვილი ასაკის ბავშვებში. ყურადღება გამახვილებულია ახალშობილთა ჰემორაგიულ დაავადების სხვადასხვა ფორმაზე, რომელსაც საფუძვლად უდევს ვიტამინის K<sub>1</sub>-ის დეფიციტი. სისხლდენა ძუძუთი კვებაზე მყოფ ბავშვებში სიცოცხლის პირველი 6 თვის მანძილზე ასოცირებულია სწორედ ვიტამინ K<sub>1</sub>-ის დეფიციტთან. გამოყოფილია ჰემორაგიული სინდრომის რისკის ფაქტორები მათი მოქმედების დაწყების დროის შესაბამისად. აღწერილია ჰემორაგიული სინდრომის როგორც ადრეული, ასევე გვიანი ფორმების კლინიკური გამოვლენები, ნახევრები, თუ რომელი მათგანი ფასდება მცდარად და იწვევს არასწორი მკურნალობის დანიშვნას. ჰემორაგიული სინდრომის გვიანი ფორმის პროფილაქტიკის აუცილებლობის შეფასება ხორციელდება კოაგულაციის ფუნქციური მარკერის - PIVKA II-ის კონცენტრაციის განსაზღვრით სისხლში. აღწერილი და ინტერპრეტირებულია ახალშობილებსა და ჩვილებში ვიტამინ K<sub>1</sub>-ის გამოყენების თანამედროვე რეკომენდაციები, შემუშავებული ამერიკის პედიატრიის აკადემიაში, კანადის, ნიდერლანდების, შვეიცარიის, გერმანიის, საფრანგეთის სამეცნიერო საზოგადოებების, ევროპის გასტროენტეროლოგთა, პეპატოლოგთა და ნუტრიციოლოგთა პედიატრიული ასოციაციის, ჯანმო-ს მიერ, სადაც მკაფიოდ იკვეთება რეგიონების ადგილობრივი თავისებურებების გავლენა ვიტამინ K<sub>1</sub>-ის დეფიციტთან დაკავშირებული სისხლდენების პროფილაქტიკის საკითხების მიმართ მიდგომებზე; ეს კი აისახება ერთჯერადი დოზის შერჩევაზე, საპროფილაქტიკო კურსის ხანგრძლივობასა და K ვიტამინის (ფიტომენადიონი) მიღების გზებზე. ხაზგასმულია მშობლების როლი ვიტამინ K<sub>1</sub>-ის დეფიციტის პროფილაქტიკაში.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Брошков М.М.

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – вирусное заболевание с воздушно-капельным путем передачи, характеризуется интоксикационным синдромом, лихорадкой, фарингитом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и атипичным лимфоцитозом.

Заболеваемость инфекционным мононуклеозом в Украине за последние 10 лет, по данным авторов, возросла в 15-20 раз [4,10,11,14,29] и на сегодняшний день достигает 9,50–10,16 на 100 тыс. детского населения.

Согласно данным ВОЗ, более 90% жителей земного шара к 18-летнему возрасту инфицированы одним или несколькими клинически значимыми вирусами герпеса 1,2,6 и 8-го типов, ветряной оспы, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1,2,18,29].

Более того, инфицированность детей герпесвирусом 6-го типа (ВГЧ-6) уже к 5-летнему возрасту составляет 77% [4,8,10,18,19], а ЦМВ – 60% [1,7,15,16,20].

В последнее время в мировой литературе появились единичные сообщения о типичных клинических проявлениях ИМ без участия вирусов Эпштейна-Барр и ЦМВ [6,12,13,20,21,28,32]. По данным этих авторов возбудителями инфекционного мононуклеоза у этих детей были вирусы герпеса человека 1,2,6 типов.

Среди авторов нет единого мнения об особенностях клинического течения ИМ, вызванного различными возбудителями.

J. Bennett, P. Lennon et al. не находят различий в клинике инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го типа, ВИЧ [17,19,28,30].

Множество авторов сообщают, что выраженность и разнообразие клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, степень патологических изменений со стороны различных систем и органов напрямую зависят от тропизма к ним ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 [4,7,9,13,22,25,26].

Hadinoto V., Shapiro S. полагают, что основной мишенью Эпштейна-Барр вируса являются В-лимфоциты, получившие от них толчок к неограниченной пролиферации, оказывающей деструктивное влияние на ткани ротоглотки, слюнных желез, желудочно-кишечного тракта, почек [26].

James D. Cherry [25] указывает на наличие выраженного тропизма ЦМВ к тканям печени, поджелудочной железы, надпочечников, лимфатических узлов, сердца, почек, кожи, органов пищеварительной и половой систем.

De Bolle L., Donati D., Horvart B. [22,23,27] считают, что мишенями для ВГЧ-6 являются ткани мозга, миндалина, слюнные железы, почки, печень, лимфатические узлы, а также моноциты/макрофаги.

Борак В.П., Романюк Л.Б. [1] указывают на выраженные различия в клинических проявлениях, от простых кожно-слизистых до угрожающих жизни висцеральных поражений, в зависимости от конкретного возбудителя инфекционного мононуклеоза.

Таким образом, исследование влияния различных возбудителей (ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 типа и их сочетаний – МИКСТ) инфекционного мононуклеоза у детей на выраженность клинико-параclinical проявлений по сей день является

актуальной и до конца не изученной проблемой современной педиатрии.

Целью исследования явилось определить влияние разных возбудителей и их сочетаний на выраженность клинико-параclinical проявлений инфекционного мононуклеоза у детей.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе Городской клинической инфекционной больницы (ГКИБ) г. Одессы с 2015 по 2018 гг. Обследовано 410 детей в возрасте от 10 мес. до 12 лет, проходивших стационарное лечение с диагнозом – инфекционный мононуклеоз.

Для уточнения диагноза использовались общеклинические и лабораторно-инструментальные методы исследования, консультации отоларинголога.

Для подтверждения этиологии заболевания применялись методы молекулярно-генетической (определение ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа в сыворотке крови с помощью ПЦР) и серологической диагностики (ИФА).

Методом ИФА определяли профиль антител к вирусу Эпштейна-Барр: IgM к капсидному антигену (VCA), IgG к раннему антигену (EA) и к ядерному (NA) с использованием тест-систем: «Vitretest EBV VCA-IgM», «Vitretest EBNA-IgG», «ВЕБ-ЕА-IgG-МБА» (производство «Рамінтек», Украина). Для выявления IgM и IgG к цитомегаловирусу, а также их avidности использовали тест-системы: «DIA®-CMV-IgM», «DIA®-CMV-IgG», «DIA®-CMV-IgG-av» (производство «НБК ДІАПРОФ-МЕД»). IgG антитела к ВГЧ-6 типа определяли спектрометром «Текан», Вектор Бест.

Статистический анализ проведен с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0» с использованием параметрических и непараметрических методов с указанием средних величин и стандартной ошибки среднего (M±m). Оценку достоверности различий средних несвязных выборок проводили по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В ГКИБ г. Одессы с 2015 по 2018 гг. госпитализированы 127 (31,0±2,28%) детей в возрасте до 3 лет, 188 (45,9±2,43%) – от 3 до 6 лет и 95 (23,1±2,08%) – от 7 до 12 лет.

Возбудителей инфекционного мононуклеоза удалось идентифицировать у 400 (97,56%) больных, маркеры острой формы ВЭБ инфекции обнаружены у 136 (33,17±2,32%) детей, ЦМВ – у 37 (9,02±1,41%); ВГЧ-6 – у 12 (2,92±0,78%) и их различное сочетание (МИКСТ) – у 215 (52,43±2,47%) детей. Выявить возбудителя не удалось у 10 (2,43%) детей.

У всех госпитализированных детей отмечались типичные проявления ИМ в виде лихорадки, интоксикации, фарингита, тонзиллита, лимфаденопатии, гепатомегалии и спленомегалии различной степени выраженности. Острое начало заболевания наблюдалось у 296 (72,19±2,2%) больных. Постепенное начало заболевания с вялостью, снижением аппетита, субфебрильной лихорадкой, умеренным увеличением лимфатических узлов отмечалось у 114 (27,81±2,2%) детей (таблица 1).

У 324 (79,02±2,4%) детей течение заболевания оценено как среднетяжелое, у 86 (21,1±2,4%) – как тяжелое; детей



Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических проявлений инфекционного мононуклеоза в зависимости от возбудителя

Клинические признаки	Всего детей с ИМ уточненной этиологии (n=400)		ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ-6	МИКСТ
	абс.	%	(n=136)	(n=37)	(n=12)	(n=215)
			%	%	%	%
Острое начало	320	79,9±2,9	79,5±4,6	89,9±7,0*	66,67±13,6	78,13±2,8
Интоксикация	305	76,25±2,25	70,5±4,03	86,5±6,2	66,67±13,6	79,5±2,75
Лихорадка: - субфебрильная - фебрильная - высокая	389	97,25±0,82	97,6±1,35	94,1±4,04	100	96,7±1,21
	169	42,2±2,4	37,5±5,48	37,8±4,92	16,7±15,2	37,67±3,3
	144	36,1±2,37	40,6±5,56	36,8±11,06	33,3±13,6	37,2±3,28
	73	18,2±1,9	15,4±4,08	10,8±5,1	50±14,43	21,4±2,79
Продолжительность лихорадки: - до 3 дней - до 7 дней - до 14 дней	103	25,7±2,18	22,8±3,59	27,02±7,3	33,3±13,6	26,9±3,03
	181	45,2±2,48	61,03±4,2*	56,7±8,14	16,7±15,2	34,9±3,2
	86	21,5±2,05	16,2±3,15	16,2±6,05	50±14,43	24,2±2,92
Храпящее дыхание	152	37,97±2,39	42,3±5,58*	15,8±7,85	50±14,43	33,02±3,2
Пастозность лица	128	32,08±2,3	42,6±4,2*	10,8±5,1*	25,0±12,5	29,3±3,1
Сыпь	51	12,7±1,66	11,0±2,68*	2,7±2,66	33,3±13,6*	14,4±2,39
Тонзиллит: - лакунарный - фолликулярный - катаральный	319	79,75±1,98	85,8±3,09	73,5±7,57	16,7±15,2	92,5±1,79*
	18	4,5±1,03	3,84±2,17	10,5±7,03	16,7±15,2	2,79±1,26
	9	2,25±0,74	3,84±2,17	-	-	1,86±0,92
Фарингит без тонзиллита	34	8,5±1,39	6,46±2,78	16,2±6,05	66,67±13,6	2,79±1,26
Лимфаденопатия	400	100	100	100	100	100
Гепатомегалия	347	86,75±1,67	88,23±2,76	59,4±8,44*	33,3±13,6*	84,1±2,4
Спленомегалия	288	72,0±2,21	63,8±4,2	48,6±8,21	25,0±12,5	67,4±2,99*
Тяжелое течение	86	21,1±2,4	18,3±3,32	29,8±7,51	33,3±13,6	29,8±3,12
Среднетяжелое	314	78,9±2,4	81,7±3,32	70,2±7,51	66,7±13,6	70,2±3,12

примечание: \* – выявленные различия между данными группами статистически значимы (p<0,05)

с легким течением заболевания среди исследуемых не выявлено. Тяжелое течение наблюдалось у 29,8% детей с инфекционным мононуклеозом, вызванным ЦМВ, у 33,3% – ВГЧ-6, у 29,8% – МИКСТ и только у 18,3% – ВЭБ, (p<0,05).

У 305 (76,25±2,25%) детей отмечались признаки интоксикации в виде вялости, слабости, повышенной утомляемости, нарушения сна, снижения аппетита, головной боли, болей в мышцах и суставах, тошноты и рвоты.

У 389 (97,25±0,82%) детей наблюдалась лихорадка: субфебрильная – у 169 (42,2±2,4%), фебрильная – у 144 (36,1±2,37%), высокая – у 73 (18,2±1,9%) детей. Течение заболевания без повышения температуры тела отмечено в 2,9±0,82% случаев. Продолжительность лихорадочного периода до 3 дней отмечалась у 103 (25,7%) детей, до 7 дней – у 181 (45,2%), до 14 – у 86 (21,5%) и только в 7,23% случаев составляла более 14 дней.

Лимфаденопатия определялась у всех больных. При этом у 82,9±1,85% детей, преимущественно с лакунарной формой тонзиллита, увеличение подчелюстных, переднешейных и заднешейных лимфатических узлов было наиболее выраженным.

С первых дней болезни у детей наблюдалось увеличение носоглоточных миндалин с затрудненным носовым дыха-

нием (83,4±1,83%), а у 152 (37,97±2,39%) дыхание сопровождалось «храпом». Полное отсутствие носового дыхания выявлено в 20,05±1,97% случаев. Храпящим дыханием сопровождалось течение ИМ, преимущественно, ВГЧ-6 и ВЭБ этиологии 50±14,43% и 42,3±5,58%, соответственно, в сравнении с МИКСТ (33,02±3,2%) и ЦМВ (15,8±7,85%).

Пастозность лица наблюдалась у 128 (32,08±2,3%) случаев, чаще у детей с ВЭБ (42,6±4,2%); при мононуклеозе МИКСТ (29,3±3,1%) и ВГЧ-6 (25,0±12,5%) инфекцией, и только в 10,8±5,1% случаях у детей с ЦМВ. Изменения со стороны кожи в виде бледности, «синевы» под глазами и акроцианоза наблюдались у всех обследованных детей. Редкая бледно-розовая пятнисто-папулезная сыпь встречалась у 51 больного из 400 детей, что составило 12,7±1,66%. Из них, наиболее часто у 33,3±13,6% детей с ВГЧ-6 инфекционным мононуклеозом. При заболевании МИКСТ и ВЭБ этиологии только у 14,4±2,39% и 11,0±2,68%, соответственно, и лишь у одного (2,7±2,6%) ребенка с ЦМВ мононуклеозом.

По заключению отоларинголога признаки лакунарного тонзиллита отмечались у 319 (79,75±1,98%) детей, фолликулярного - у 18 (4,5±1,03%), катарального - у 9 (4,5±1,03%). У 34 (8,5±1,39%) больных поражение ротоглотки ограничи-

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей гемограммы при инфекционном мононуклеозе у детей в зависимости от возбудителя

Показатели гемограммы	Всего детей с ИМ уточненной этиологии (n=400)		ВЭБ	ЦМВ	ВГЧ-6	МИКСТ
	абс.	%	(n=136)	(n=37)	(n=12)	(n=215)
			%	%	%	%
Лейкоцитоз	213	51,9±2,61	39,4±4,33	73,5±7,6	66,7±19,2	46,9±3,4
Нейтрофилез	172	41,9±2,43	37,5±4,15	67,6±7,7*	50,0±14,4	39,5±3,33
Нейтропения	189	46,1±2,46	36,7±4,13	32,4±7,69	33,3±13,6	57,2±3,4*
Лимфоцитоз	236	57,5±2,44	62,9±4,29	41,2±8,44	50±20,4	55,3±3,5
Лимфопения	42	10,2±1,49	11,7±2,76	16,2±6,05	-	5,11±1,5
Моноцитоз	63	15,3±1,78	20,5±3,46	15,3±1,78	33,3±13,6	11,2±2,15
Анемия	52	12,7±1,64	2,94±1,44	29,7±7,6*	-	17,2±2,57
Ускоренное СОЭ	226	56,54±2,6	56,3±4,42	53,3±9,1	66,7±19,2	57,2±3,4
Атипичные мононуклеары	190	47,8±2,05	24,4±3,8*	64,7±8,2*	16,7±15,2*	48,3±3,4

примечание: \* – выявленные различия между данными группами статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

валось только фарингитом. Так, лакунарный тонзиллит при ВЭБ мононуклеозе наблюдали у 85,8±3,09% детей, ЦМВ – у 73,5±7,57%, МИКСТ – у 92,5±1,79% и только у 16,7±15,2% – с ВГЧ-6. Фолликулярный тонзиллит наиболее часто определяли при ВГЧ-6 – 16,7±15,2% и ЦМВ – 10,5±7,03% этиологии, чем при ВЭБ и МИКСТ – 3,84±2,17% и 2,79±1,26%, соответственно, а катаральный тонзиллит только у детей с ВЭБ (3,84±2,17%) и МИКСТ (1,86±0,92%) инфекцией. Фарингит без признаков тонзиллита отмечался у большинства больных ВГЧ-6 мононуклеозом (66,67±13,6%) в сравнении с ВЭБ (6,46±2,78%), ЦМВ (16,2±6,05%) и МИКСТ (2,79±1,26%).

Увеличение печени у больных ИМ наблюдалось у 347 детей (86,75±1,67%), селезенки – у 288 (72,0±2,21%). Из них гепатомегалия при инфекционном мононуклеозе ВЭБ и МИКСТ этиологии выявлена у 120 (88,23±2,76%) и 180 (84,1±2,4%) детей, соответственно, ( $p < 0,05$ ). При ЦМВ мононуклеозе увеличение печени выявлено у 22 (59,4±8,44%) больных, а при ВГЧ-6 – у 4 (33,3±13,6%),  $p < 0,05$ . Течение заболевания без увеличения печени наблюдалось у 25 (13,25±1,67%) детей.

Спленомегалия при инфекционном мононуклеозе ЦМВ-этиологии наблюдалась у 18 (48,6±8,21%) детей, ВЭБ – у 88 (63,8±4,2%), ВГЧ-6 – у 3 (25,0±12,5%), МИКСТ – у 145 (67,4±2,99%), ( $p < 0,05$ ); отсутствие увеличения селезенки – у 112 (28,2±2,21%) больных.

Течение заболевания без увеличения печени и селезенки наблюдалось у 14 (3,6±0,98%) детей, преимущественно ВГЧ-6 и ЦМВ этиологии (33,3% и 15,8%, соответственно).

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что инфекционный мононуклеоз является полиэтиологическим заболеванием с типичными клиническими проявлениями разной степени выраженности в зависимости от возбудителя.

Для инфекционного мононуклеоза ВЭБ этиологии наиболее характерными клиническими проявлениями являются: острое начало в 79,5% случаев, интоксикация – 70,5%, субфебрильная и фебрильная – 37,5% и 40,6%, соответственно лихорадка продолжительностью до 7 дней – 61,03%, лакунарный тонзиллит – 85,8%, гепатомегалия – 88,23%, спленомегалия – 63,8%, при преимущественно среднетяжелом течении – 81,7%. Сравнительно

редко проявляется храпящим дыханием (42,3%) и пастозностью лица (42,6%).

Для ЦМВ мононуклеоза характерно острое начало (89,9%), высокая степень интоксикации (86,5%), чаще фебрильная и высокая (36,8% и 10,8%, соответственно) лихорадка в течение до 7 и более дней (56,7% и 16,6%, соответственно), с частым лакунарным тонзиллитом (73,5%), гепатомегалией (59,4%), спленомегалией (48,6%), в 2 раза чаще, чем при ВЭБ мононуклеозе, тяжелым течением заболевания (29,8% и 18,3%, соответственно).

Клинические проявления мононуклеоза ВГЧ-6 этиологии, чаще чем другие формы, отличаются лихорадкой (высокая 50% и фебрильная 33,3%) и ее длительностью до 14 дней (50%), частотой экзантемы (33,3%), тяжелым течением (33,3%), с фарингитом без тонзиллита (66,67%) и более редким увеличением печени и селезенки (33,3% и 25,0%, соответственно).

МИКСТ мононуклеоз, кроме острого начала (78,13%), высокой степени интоксикации (79,5%) и часто, тяжестью течения (29,8%) характеризуется наибольшей вероятностью развития лакунарных тонзиллитов (92,5%), с редким «храпом» и пастозностью лица (33,02% и 29,3% соответственно). Так же гепатомегалией (84,1%) и спленомегалией (67,4%), субфебрильной и фебрильной лихорадкой (37,67% и 37,2%, соответственно) продолжительностью от 3 до 7 дней (26,9% и 34,9%, соответственно).

Оценка данных гемограммы выявила лейкоцитоз у 213 (51,9±2,61%) детей с инфекционным мононуклеозом, из них у 39,4±4,33% ВЭБ-этиологии, у 73,5±7,6% ЦМВ, у 66,7±19,2% ВГЧ-6 и у 46,9±3,4% – МИКСТ (таблица 2).

Нейтрофилез наблюдался у 172 (41,9±2,43%) больных, причем у детей с ЦМВ-инфекцией в 67,6±7,7% случаев против 37,5±4,15% и 39,5±3,33% ВЭБ и МИКСТ,  $p < 0,05$ . У 189 (46,1±2,46%) детей отмечалась нейтропения, из них чаще при МИКСТ-инфекции у 57,2±3,4% больных в сравнении с ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 – 36,7±4,13%, 32,4±7,69% и 33,3±13,6%, соответственно,  $p < 0,05$ .

Лимфоцитоз выявлен у 236 (57,5±2,44%) детей. Из них с инфекционным мононуклеозом ВЭБ этиологии у 62,9±4,29% детей, ЦМВ – у 41,2±8,44%, ВГЧ-6 – у 50±20,4% и у 55,3±3,5% МИКСТ. Лимфопения наблюдалась у 42 (10,2±1,49%) больных, из них у 11,7±2,76% детей с ВЭБ, у

16,2±6,05% - с ЦМВ, у 5,11±1,5% - с МИКСТ инфекцией и отсутствовала при ВГЧ-6.

Моноцитоз определялся у 63 (15,3±1,78%) детей, чаще при ВГЧ-6 (33,3±13,6%) и ВЭБ (20,5±3,46%), в сравнении с ЦМВ и МИКСТ - 15,3±1,78% и 11,2±2,15%, соответственно.

Гипохромная анемия наблюдалась значительно чаще при ЦМВ (29,7±7,6%) и МИКСТ (17,2±2,57%) мононуклеозе в сравнении с ВЭБ инфекцией (2,94±1,44%),  $p < 0,05$ . У детей с инфекционным мононуклеозом ВГЧ-6-этиологии анемия не наблюдалась.

В периферической крови у 190 (47,8±2,05%) детей были выявлены атипичные мононуклеары в количестве от 10% до 45%.

При этом обращает на себя внимание высокая частота (64,7±8,2%) обнаружения атипичных мононуклеаров у больных инфекционным мононуклеозом ЦМВ-этиологии, в то время как у детей с ВЭБ, ВГЧ-6 и МИКСТ инфекцией атипичные мононуклеары выявлены только в 24,4±3,8%, 16,7±15,2% и 48,3±3,4% случаев, соответственно,  $p < 0,05$ .

Ускорение СОЭ наблюдалось у 226 (56,54±2,6%) больных, из них у 56,3±4,42% с ВЭБ, у 53,3±9,1% - с ЦМВ, у 66,67±19,2% с ВГЧ-6 и у 57,2±3,4% с МИКСТ инфекцией. При этом величина её варьировала в пределах от 15 до 44 мм/ч.

Из таблицы 2 явствует, что наиболее характерными изменениями гемогранмы у детей с инфекционным мононуклеозом ВЭБ этиологии являются лимфоцитоз (62,9%) со склонностью к нейтропении (36,7%), с моноцитозом (20,5%), увеличением СОЭ (56,3%). При инфекционном мононуклеозе ЦМВ-этиологии наблюдаются нейтрофильный лейкоцитоз - 67,6% и 73,5% соответственно, с атипичными мононуклеарами (64,7%), повышением СОЭ (53,3%) и гипохромной анемией (29,7%),  $p < 0,05$ . ВГЧ-6 инфекционный мононуклеоз протекает с нейтрофильным лейкоцитозом (66,7%) и увеличением СОЭ (66,7%), а МИКСТ - с лимфоцитозом (55,3%), нейтропенией (57,2%), атипичными мононуклеарами (48,3%) и склонностью к гипохромной анемии (17,2%).

**Заключение.** Таким образом, в формировании клинической картины ИМ в 52,9% случаев принимает участие ассоциация герпетических вирусов, преимущественно ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ 6 типа. При этом единоличное участие ВЭБ в развитии ИМ отмечалось только в 34,1%, ЦМВ - в 9,02%, ВГЧ-6 - в 3,17% случаев.

Выявлены существенные различия в остроте и выраженности симптомов инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологического фактора.

Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии проявляется типичной клинической картиной с острым началом (79,5%), интоксикацией (70,5%), субфебрильной и фебрильной лихорадкой (37,5% и 40,6% соответственно) продолжительностью до 7 дней (61,03%), лакунарным тонзиллитом (85,8%), гепатомегалией (88,23%), спленомегалией (63,8%) преимущественно, средней тяжести (81,7%) с лимфоцитозом (62,9%) и моноцитозом (20,5%),  $p < 0,05$ .

Для ЦМВ мононуклеоза более характерны острое начало (89,9%), тяжелое течение (29,8%), фебрильная и высокая лихорадка в течение до 7 и более дней (56,7% и 16,6%, соответственно), нейтрофильный лейкоцитоз (73,5%), лимфопения (16,2%) с атипичными мононуклеарами (64,7%) и анемией (29,7%),  $p < 0,05$ .

Тяжелое течение (33,3%) с длительной высокой лихорадкой (50%) синдромом экзантемы (33,3%) фарингитом без тонзиллита (66,67%) лейкоцитозом (66,7%) с повышенной

СОЭ (66,7%) и моноцитозом (33,3%) характерны для ВГЧ-6 инфекции.

Для МИКСТ инфекционного мононуклеоза чаще всего присущи острое начало (78,13%), интоксикация (79,5%), тяжелое течение (29,8%), лакунарный тонзиллит (92,5%), гепатомегалия (84,1%) и спленомегалия (67,4%), субфебрильная и фебрильная лихорадка (37,67% и 37,2% соответственно) продолжительностью от 3 до 7 дней (26,9% и 34,9%, соответственно) и лимфоцитоз (55,3%) с нейтропенией (57,2%), атипичными мононуклеарами (48,3%) и гипохромной анемией (17,2%),  $p < 0,05$ .

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борак В.П. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення / В. П. Борак, Л. Б. Романюк, Н. Я. Кравець, В.Т. Борак // Актуальна інфектологія. - 2016. - № 2. - С. 53-58.
2. Брылёва Л.И. Синдром инфекционного мононуклеоза у детей в Забайкалье / Брылёва Л.И., Кижло Л.Б., Сахарова Д.А., Емельянова А.Н. и др. // ВРАЧ-АСПИРАНТ - 2013. - электронный доступ: [http://vrach-aspirant.ru/articles/infectious\\_diseases/12566/](http://vrach-aspirant.ru/articles/infectious_diseases/12566/)
3. Вашура Л.В. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) / Л. В. Вашура, М. С. Савенкова // Лечащий врач. - 2014. - №11 - электронный доступ: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>
4. Виговська О. В. Клініко-біохімічні особливості ураження печінки у дітей з Епштейна – Барр вірусною інфекцією / О. В. Виговська, В. О. Шадрін, С. О. Крамарьов // Современная педиатрия. - 2014. - № 5 - С. 149-151
5. Колоскова О.К. Особливості сучасного перебігу енцефалітів у дітей (огляд клінічних випадків) / О.К. Колоскова, Л.А. Іванова, О.В. Белашова, У.І. Марусик, Р.Ю. Білейчук // Актуальна інфектологія. - 2015. - № 2(7). - С. 23-29.
6. Крамарь Л.В., Карпущина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 6. - Режим доступа: [www.science-education.ru/106-7904](http://www.science-education.ru/106-7904)
7. Лаврентьева Н.И. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропении у детей раннего возраста / И.Н. Лаврентьева, Н.А. Финогенова, Е.А. Мамедова [и др.] // Детские инфекции. - 2011. - №3. - С.11-14.
8. Мелехина Е.В. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей / Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.Д.Николич и др. // Детская больница 2013. - №4 - С. 3-8
9. Пирогова З.И. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпес-вирусной инфекции у детей [Электронный ресурс] / З.И., Ф.Н. Рябчук // Лечащий врач. - 2011. - №8. - Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2011/08/15435263>
10. Пікуль К. В. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей / К. В. Пікуль, В. І. Ільченко, Н. М. Сошовська та інш. // світ медицини та біології. - 2011. - №4. - С. 137-142
11. Тюняева Н.О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения / Н.О. Тюняева, Л.В.Софронова // Вестник новых медицинских технологий. - 2014. - Т.21, №3 - С. 184-190
12. Харченко Ю.П. Особенности клинических проявлений ин-

- фекционного мононуклеоза микст-этиологии у ребенка 3 лет жизни / Ю. П. Харченко, А.В. Зарецкая, И.В. Юрченко, С.Я. Лаврюкова // Актуальная инфектология 2018; 6(1):69-72.
13. Харченко Ю.П. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / Ю.П. Харченко, А.В. Зарецкая, И.В. Юрченко [и др.] // Современная педиатрия. – 2018. – №4(92). – С. 60-64
14. Центр громадського здоров'я населення України МОЗ України Інфекційна захворюваність населення України с2018 [цитовано 2018 жовтень 27]. Електронний доступ: <https://phc.org.ua/pages>
15. Ahmed A (2014) Immunopathology of CMV Co-Infection: Review. *MOJ Immunol* 1(3): 00017.
16. Alford C, Stagno S, Pass R, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infections. In: Nahmias A, Dowdle W, Schinazi R, eds. *The Human Herpesviruses: An Interdisciplinary Perspective*. New York: Elsevier North Holland; 1987:159-171.
17. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Fatal fulminant hepatitis in an infant with herpesvirus-6 infection. *Lancet*. 1990;1:862-863.
18. Bao L, Cowan MJ, Dunham K, et al. Adoptive immunotherapy with CMV-specific cytotoxic T lymphocytes for stem cell transplant patients with refractory CMV infections. *J Immunother*. 2012;35(3):293-8.
19. Bennett NJ. Pediatric mononucleosis and Epstein-Barr virus infection [Internet]. Domachowske J. (MD): Medscape (US); c1994-2019 [updated 2018 Dec 05; cited 2018 Dec 12]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/963894overview>
20. Bertram G, Dreiner N, Krueger GR, Ramon A, Ablashi DV, Salahuddin SZ, Balachandram N. Frequent double infection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 in patients with acute infectious mononucleosis. *In Vivo*. 1991 May-Jun;5(3):271-9.
21. *bmj.com* [Internet]. UK: BMJ Best Practice; c2016 [cited 2018 Dec 20]. Infectious mononucleosis; [epidemiology; aetiology]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com>
22. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):217-45.
23. Donati D, Martinelli E, Cassiani-Ingoni R, et al. Variant-specific tropism of human herpesvirus 6 in human astrocytes, *J Virol*, 2005, vol. 79 (pg. 9439-48)
24. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211-40.
25. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, eighth edition. Copyright © 2019 by Elsevier, Inc. P. 3992
26. Hadinoto V, Shapiro M, Sun CC, et al. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog*. 2009;5(7):e1000496.
27. Horvat B, Berges BK, Lusso P. Recent developments in animal models for human herpesvirus 6A and 6B. *Curr Opin Virol*. 2014;9:97-103.
28. Lennon Paul, Crotty Michael, Fenton John E. Infectious mononucleosis *BMJ* 2015; 350 :h1825
29. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010; 362:1993–2000.
30. Permpalung Nitipong, Patompong Ungprasert, Daych Chongnarungsin, Amara Okoli, Charles L. Hyman. A Diagnostic Blind Spot: Acute Infectious Mononucleosis or Acute Retroviral Syndrome. *The American Journal of Medicine* 2013; 126 (9):5-6.
31. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ (2005) Clinical and immunologic aspects of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79(4): 381-386.
32. Wang X, Yang K, Wei C, Huang Y, Zhao D. Coinfection

with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis. *Virol J*. 2010;7:247.

33. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med*. 2005;352:768-7765.

## SUMMARY

### THE FEATURES OF THE COURSE OF INFECTIOUS MONONUKLEOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGY IN CHILDREN

**Kharchenko Yu., Zaretska A., Broshkov M.**

*Odessa National Medical University, Ukraine*

Aim – to study the effect of different pathogens (EBV, CMV, HHV-6, and MIXT) on the severity of clinical-paraclinical manifestations of infectious mononucleosis in children.

The clinical and laboratory study performed for 410 children aged from 10 months up to 12 years with infectious mononucleosis. The association of herpes viruses, mainly EBV, CMV and HHV type 6, takes part in the formation of the clinical picture of IM in (52,9%) of cases. The sole participation of EBV in the development of IM was observed only in (34,1%), CMV (9,02%) and HHV-6 in (3,17%) patients. The etiology of infectious mononucleosis in children affects the acuity, severity, and intensity of the clinical and paraclinical signs of the disease.

Infectious mononucleosis VEB etiology is manifested by acute onset (79,5%), intoxication (70,5%), subfebrile and febrile fever up to 7 days (61,03%), lacunar tonsillitis (85,8%), hepatomegaly (88,2%), splenomegaly (63,8%), mostly moderate (81,7%) with lymphocytosis (62,9%) and monocytosis (20,5%).

For CMV mononucleosis - acute onset (89,9%), severe course (29,8%), febrile and high fever for up to 7 (56,7%) or more days, neutrophilic leukocytosis (73,55) with atypical mononuclear cells (64,7%) and anemia (29,7%).

Severe (33,3%), with prolonged high fever (50%), exanthema syndrome (33,3%), pharyngitis without tonsillitis (66,7%), leukocytosis (66,7%) with accelerated ESR (66,7%) and monocytosis (33,3%) are characteristic of HHV-6 infection. For MIXT - acute onset (78,3%), intoxication (79,7%), lacunar tonsillitis (92,9%), hepatomegaly (84,1%) and splenomegaly (67%), low-grade and febrile fever from 3- x (27,1%) up to 7 days (35,05%), lymphocytosis (55,3%) with neutropenia (57,4%), atypical mononuclear cells (48,2%) and hypochromic anemia (17,29 %).

**Keywords:** infectious mononucleosis, herpes viruses 4, 5 and 6 types, children.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

**Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Брошков М.М.**

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

Цель исследования - определить влияние различных возбудителей и их сочетаний на выраженность клинико-параклинических проявлений инфекционного мононуклеоза у детей.

Проведено клинико-лабораторное исследование 410 де-



თეი в возрасте от 10 мес. до 12 лет с инфекционным мононуклеозом (ИМ).

Выявлено, что в формировании клинической картины ИМ в 52,9% случаев принимает участие ассоциация герпетических вирусов, преимущественно, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 типа. Единичное участие ВЭБ в развитии ИМ отмечено у 34,1%, ЦМВ – у 9,02%, а ВГЧ-6 – у 3,17% больных. Этиология инфекционного мононуклеоза у детей влияет на остроту, тяжесть и выраженность клинико-параклинических признаков заболевания.

Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии проявляется острым началом (79,5%), интоксикацией (70,5%), субфебрильной и фебрильной лихорадкой в течение 7 дней (61,03%), лакунарным тонзиллитом (85,8%), гепатомегалией (88,2%), спленомегалией (63,8%), преимущественно, средней тяжестью (81,7%) лимфоцитозом (62,9%) и моноцитозом (20,5%).

Для ЦМВ мононуклеоза характерны острое начало (89,9%), тяжелое течение (29,8%), фебрильная и высокая лихорадка до 7 (56,7%) и более дней, нейтрофильный лейкоцитоз (73,55) с атипичными мононуклеарами (64,7%) и анемией (29,7%).

Тяжелое течение (33,3%) с длительной высокой лихорадкой (50%) синдромом экзантемы (33,3%) фарингитом без тонзиллита (66,6%) лейкоцитозом (66,7%) с повышенной СОЭ (66,7%) и моноцитозом (33,3%) характерны для ВГЧ-6-инфекции.

Для МИКСТ инфекции характерны острое начало (78,3%), интоксикация (79,7%), лакунарный тонзиллит (92,9%), гепатомегалия (84,1%) и спленомегалия (67%), субфебрильная и фебрильная лихорадка от 3 (27,1%) до 7 (35,05%) дней, лимфоцитоз (55,3%) с нейтропенией (57,4%), атипичными мононуклеарами (48,2%) и гипохромной анемией (17,29%).

## რეზიუმე

სხვადასხვა ეტიოლოგიის ინფექციური მონონუკლეოზის მიმდინარეობის თავისებურებები ბავშვებში

ო. ხარჩენკო, ა. ზარეცკაია, მ. ბროშკოვი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სხვადასხვა გამომწვევის (ეპშტაინ-ბარის ვირუსი, ციტომეგალოვირუსი,

ადამიანის ჰერპეს-ვირუსი-6 და მიქსტი) გავლენის შეფასება ინფექციური მონონუკლეოზის კლინიკურ და პარაკლინიკურ გამოვლინებებზე ბავშვებში.

ხატარებულია ინფექციური მონონუკლეოზით დაავადებული 10 თვიდან 12 წლამდე ასაკის 410 ბავშვის კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევა.

დადგენილია, რომ ინფექციური მონონუკლეოზის კლინიკური სურათის ფორმირებაში შემთხვევათა 52,9%-ში მონაწილეობს ჰერპესული ვირუსების ასოციაცია, უპირატესად - ეპშტაინ-ბარის ვირუსი, ციტომეგალოვირუსი და ადამიანის ჰერპეს-ვირუსი-6. მხოლოდ ეპშტაინ-ბარის ვირუსის მონაწილეობა ინფექციური მონონუკლეოზის განვითარებაში აღინიშნა 34,1%-ში, ციტომეგალოვირუსისა - 9,02%-ში, ადამიანის ჰერპეს-ვირუსი-6-ისა - 3,17%-ში. ინფექციური მონონუკლეოზის ეტიოლოგია გავლენას ახდენს დაავადების კლინიკურ-პარაკლინიკური ნიშნების სიმძიმესა და გამოვლინების ხარისხზე.

ეპშტაინ-ბარის ვირუსით გამოწვეული ინფექციური მონონუკლეოზი ვლინდება მწვავე დასაწყისით (79,5%), ინტოქსიკაციით (70,5%), სუბფებრილური და ფებრილური ცხელებით 7 დღემდე (61,03%), ლაკუნური ტონზილიტით (85,8%), ჰეპატომეგალიით (88,2%), სპლენომეგალიით 96,3%, უპირატესად საშუალო ხარისხის (81,7%) ლიმფოციტოზით (62,9%) და მონოციტოზით (20,5%).

ციტომეგალოვირუსული მონონუკლეოზისათვის დამახასიათებელია მწვავე დასაწყისი (89,9%), მძიმე მიმდინარეობა (29,8%), ფებრილური და მაღალი ცხელება 7 და მეტი დღის განმავლობაში (56,7%), ნეიტროფილური ლეიკოციტოზი (73,55%) ატიპური მონონუკლეარებით (64,7%) და ანემიით (29,7%).

მძიმე დასაწყისი (33,3%), ხანგრძლივი მაღალი ცხელება (50%), ეგზანთემის სინდრომი (33,3%), ფარინგიტი ტონზილიტის გარეშე (66,6%), ლეიკოციტოზი (66,7%) ანქარებული ედს-ით (66,7%) და მონოციტოზი (33,3%) დამახასიათებელია ადამიანის ჰერპეს-ვირუსი-6-ით გამოწვეული ინფექციური მონონუკლეოზისათვის.

მიქსტი-ინფექციური მონონუკლეოზისათვის დამახასიათებელია მწვავე დასაწყისი (78,3%), ინტოქსიკაცია (79,7%), ლაკუნური ტონზილიტი (92,9%), ჰეპატომეგალია (84,1%) და სპლენომეგალია (67%), სუბფებრილური და ფებრილური ცხელება 3-დან (27,1%) 7 (35,05%) დღემდე, ლიმფოციტოზი (55,3%) ნეიტროპენიით (57,4%), ატიპური მონონუკლეარებით (48,2%) და ჰიპოქრომული ანემიით (17,29%).

## THE VALUE OF QUANTITY OF STREPTOCOCCI ON THE NASAL AND OROPHARYNGEAL MUCOSA ON THE FORMATION OF THE CELLULAR IMMUNITY IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

<sup>1</sup>Guz O., <sup>1</sup>Kuznetsov S., <sup>1</sup>Olkhovska O., <sup>2</sup>Olkhovska V.

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University; <sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Infectious mononucleosis (IM) is a widespread acute lymphoproliferative disease caused by Epstein-Barr virus (EBV) and characterized by fever, tonsillopharyngitis, lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly [1,2,4].

In recent years the proportion of IM in the structure of infectious diseases has increased significantly [4,5]. This is due to improving the diagnosis of this disease as well as increasing incidence of mononucleosis [5,6]. If earlier only infectious disease specialists were engaged in this pathology, now the problem of EBV infection is at the junction of many medical specialties - pediatrics, infectiology, hematology, oncology, and therapy.

The specific tropism of the EBV to cells of immune system, systemic damage of internal organs, a lot of clinical forms of the disease, and the absence of specific prophylaxis are the subject of study by many scientists [7]. Active proliferation of the virus in all lymphoproliferative organs leads to structural changes that affect all parts of the immune system (its cellular and humoral links).

Many scientists consider that not only EBV plays the important role in the formation of the clinical picture, but also bacteria located on the mucosa of the oropharynx [8,9,10]. Thanks to research in recent years, it has been found that 60-80% of healthy children have streptococcus on the nasal and oropharyngeal mucosa [11].

However, there are practically no articles that would be devoted to the effect of streptococcus on the formation of the cellular immune response in children with IM.

The main protective functions of the immune system are recognition and elimination of foreign antigenic structures which are carried out by immunocompetent cells (lymphocytes), as well as macromolecules produced and secreted by them - antibodies (immunoglobulins) [12]. The main role of the destruction and elimination of antigen in viral infections belongs to cellular defense mechanisms [13]. The ability of viruses to exist and multiply inside cells makes them protected from the action of antibodies and the complement system [14,15]. To eliminate the pathogen, a specific cell-mediated response is required. Its specificity is determined by antigen-recognizing CD8-T-lymphocytes, which form a clone of effector cytotoxic lymphocytes - CTL [16].

At the onset of the disease, the control over the spread of EBV is carried out mainly by the interferon system and NK cells, and then - by T-lymphocytes. Stimulation of FasFasL-mediated apoptosis of EBV-infected B-lymphocytes is noted [17]. In the case of a favourable course of IM, as the viral antigen load decreases, most of the activated T-lymphocytes, having fulfilled their function, also die by the mechanism of apoptosis, and the rest transform into memory cells [18]. The role of the humoral immune response in IM is also important. Antibodies produced to various viral antigens block the penetration of the virus into sensitive cells and eliminate the virus from the extracellular sector. In most cases in immunocompetent people, primary EBV infection results to clinical recovery. At the same time, the virus remains in the human body for life.

In bacterial infections, the main role in the destruction and elimination of antigen from the organism belongs to specific

antibodies, which are produced by plasma cells derived from B-lymphocytes, the development and activation of which is controlled by CD22 + [19].

Various violations of the formation, differentiation and as well as functioning of immunocompetent cells lead to impaired immunological reactions. The last can be responsible for a change in the clinical picture, course and outcome of the disease. Therefore in clinical practice, it is important to determine the number of CD3+, CD4+, CD8+ and CD22+ cells [17,19]. This is especially important for herpes viral infections, because it is proved that EBV directly affects the adequacy of the immune response and, in many cases, contribute to the development of immunosuppression [20].

This study is particularly relevant in children, in whom IM is accompanied by the release of pathogenic bacterial flora from the nasopharynx, including streptococcus. Frequently, clinicians face the question of the advisability of administering antibacterial drugs to patients, the risk of developing a lot of somatic diseases in the future. Determining the level of contamination of the nasopharynx by pathogenic flora and the state of the cellular immunity in patients with IM can help solve these problems.

Purpose of the study - to determine the role of amount of streptococci on the nasal and oropharyngeal mucosa in the formation of the cellular immune response in children with IM.

**Material and methods.** To achieve the goal, 60 children from three to seven years old, patients with IM, who were treated at the Regional Children's Infectious Clinical Hospital of Kharkiv, were examined.

Persistent EBV infection was diagnosed when the patient had high titers of antibodies to the capsid antigen (EBVCA) IgM, and/or antibodies to the early antigen (EBV EA) IgG in the dynamics of the disease (acute form). Also EBV was detected in the saliva or blood of patients by PCR. The results of studies of patients for other herpes viruses were negative.

Patients were divided into groups depending on quantity of streptococci on their nasal and oropharyngeal mucosa. In 30 children (the first group), *Streptococcus pyogenes* was isolated in concentrations of  $10^{-5}$  and higher during bacteriological examination of the nasal and oropharyngeal mucosa. Second group consisted of 30 patients with contamination of nasopharynx by *Streptococcus pyogenes* in concentration  $10^{-4}$  or less. At the same time, antistreptolysin was not detected in the blood of children of both groups.

In the acute period and in the period of early convalescence of IM, levels of populations and subpopulations of peripheral blood lymphocytes in children were determined by indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies to the surface antigens of the lymphocytes CD3+, CD4+, CD8+, CD22+. The control group consisted of 30 healthy children, similar in age and sex.

Statistical processing of the obtained results was carried out using computer programs Excel and Statistica 6.0. The reliability of the difference of values was revealed using Student's criterion and Fisher's method. Differences were considered significant at a significance level of  $p < 0.05$ .

Table 1. Indicators of cellular immunity in the blood of patients in acute period of IM, (M±m)

Index	First group (n=30)	P <sub>1</sub>	Second group (n=30)	P <sub>2</sub>	Control group (n=30)	P <sub>3</sub>
CD 3 <sup>+</sup> , %	47.16±0.74	<0.05	57.30±0.52	<0.05	60.60±1.20	<0.05
CD 4 <sup>+</sup> , %	30.57±0.42	<0.05	33.86±0.34	<0.05	36.30±0.75	<0.05
CD 8 <sup>+</sup> , %	19.37±0.34	<0.05	23.40±0.39	<0.05	25.70±0.68	<0.05
CD 22 <sup>+</sup> , %	35.60±0.25	<0.05	32.56±0.42	<0.05	17.30±0.79	<0.05

notes: \* - P<sub>1</sub> - the first group relative to the control group; P<sub>2</sub> - reliability of indicators of children of the second and control groups; P<sub>3</sub> - reliability of indicators of children of the first and second groups.

Table 2. Indicators of cellular immunity in the blood of patients in the period of early recovery of IM, (M±m)

Index	First group (n=30)	P <sub>1</sub>	Second group (n=30)	P <sub>2</sub>	Control group (n=30)	P <sub>3</sub>
CD 3 <sup>+</sup> , %	51.03±0.70	<0.05	59.83±0.9	≥0.05	60.60±1.20	<0.05
CD 4 <sup>+</sup> , %	31.83±0.38	<0.05	35.53±0.34	≥0.05	36.30±0.75	<0.05
CD 8 <sup>+</sup> , %	21.07±0.46	<0.05	25.40±0.38	≥0.05	25.70±0.68	<0.05
CD 22 <sup>+</sup> , %	33.97 ±0.35	<0.05	30.36±0.48	<0.05	17.30±0.79	<0.05

notes: \* - P<sub>1</sub> - the first group relative to the control group; P<sub>2</sub> - reliability of indicators of children of the second and control groups; P<sub>3</sub> - reliability of indicators of children of the first and second groups

**Results and their discussion.** In the acute period, in patients of both groups, significant changes in indicators of cellular immunity compared with the control group, characterized by a decrease in CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> levels and an increase in the CD22<sup>+</sup> content (P<sub>1</sub><0.05, P<sub>2</sub><0.05) were identified (Table 1).

It should be noted that in children with a high degree of dissemination by Streptococci on the nasal and oropharyngeal mucosa in the acute period of the disease there was a significant decrease in the number of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> comparing on children with low levels of contamination of the mucous by Streptococci (P<sub>3</sub><0.05). The increased levels of CD22<sup>+</sup> in blood were more significant in children of the first group (P<sub>1</sub><0.05, P<sub>3</sub><0.05).

Some authors point to a violation of the cellular-humoral reactivity of the body with a tendency to suppress the cell-mediated mechanisms and enhancing the humoral mechanisms of the immune response, which is reflected in the clinical and biochemical manifestations of the disease and leads to its prolonged undulating course. [21,22].

At the same time, other studies have revealed an increase in the activity of the cellular component of the immune response in children with IM in the acute period of the disease. In our opinion, the immune response in mononucleosis depends on many factors, including the patient's age, activity of the process, viral load, the initial background of the patient and the presence of comorbidities, etc., and needs further investigation [23,24].

However, these studies concerned children suffering from mononucleosis in the form of mono-infection without taking into account the presence of coccal flora on the mucous membranes of the nasopharynx and its amount, which may affect the immune response of children.

Our studies revealed in both groups in the acute period of IM the same type of changes in the cellular immunity, which consisted in a deficiency of immunoregulatory T-lymphocytes and an increase in the number of B-lymphocytes that are associated with the humoral response.

In the period of early reconvalescence in children of the second group, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> cells approached the data of control group (P<sub>2</sub>≥0.05), which indicated a trend towards normalization of the cellular immunity of patients. This did not occur in children with high seeding streptococcus in the

nasopharynx. In children of the first group, the content of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> increased in the period of convalescence of IM in comparison with the acute period, but was significantly lower (P<sub>1</sub><0.05) compared with the control group (Table 2). As in the acute period, in the period of convalescence of IM in children of the first group, we found signs of a deficiency in the cellular immune response, which must be taken into account during the early recovery stages.

The levels of CD22<sup>+</sup> in both groups of observations decreased by the recovery period, but remained high compared with the control group (P<sub>1</sub><0.05, P<sub>2</sub><0.05). The obtained results indicate the important role of the humoral immune response in the stages of recovery of children with mononucleosis.

We have compared the main clinical manifestations in the studied groups. The clinical picture of IM in children with a high concentration on the mucous membrane of the oropharynx Streptococcus pyogenes, was characterized by a higher temperature response in the onset of the disease, more pronounced morphological changes in the tissues of the tonsils, a significant increase in regional (submandibular, cervical) lymph nodes, parenchymal organs - the liver and spleen. In children of the first group, the course of the disease was longer (17.56±1.56 and 13.24±1.37, P<0.05).

Thus, the identified imbalance of the immune system of the body, the patient with IM depending on the detected concentration of streptococcus on the nasopharyngeal mucosa, leads to changes in the clinical picture of the IM and affects the duration of the disease.

#### Conclusions:

1. Children who have a streptococcus in concentration of 10<sup>5</sup> and higher on the nasal and oropharyngeal mucosa show signs of partial cellular immunodeficiency, which manifests itself as a decrease in the relative content of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> cells, which, in our opinion, can be explained by additional antigenic effects on the immune status of the child's body and inhibition of the adequate response of the immune systems.

2. The presence of streptococcus in high concentration on the mucosa of the nasal and oropharyngeal in the children with IM inhibited certain mechanisms of the cellular response of the immune system, which, in our opinion, may contribute to prolongation of the symptoms of the disease.

3. Streptococcus pyogenes in concentrations of  $10^{-5}$  and higher on the nasal and oropharyngeal mucosa of a child with IM can be responsible for the formation of adverse outcomes of the disease.

4. The immunological differences identified as a result of the study can serve as an additional criterion for predicting the duration of the disease and the choice of treatment tactics, which will reduce the percentage of adverse outcomes of the disease and outline ways to improve the treatment of patients.

The procedure was done strictly in compliance with the Helsinki Declaration after approval from the Regional Ethical Review Board at Kharkiv National Medical University.

## REFERENCES

- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol. Immunol.* 2015; 390 (Pt 1):211-40.
- Ali AS, Al-Shraim M, Al-Hakami AM, Jones IM. Epstein-Barr Virus: Clinical and Epidemiological Revisits and Genetic Basis of Oncogenesis. *Open Virol J.* 2015; 9:7-28.
- Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H. A genetic basis for infectious mononucleosis: evidence from a family study of hospitalized cases in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(12):1684-9.
- Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, Smith J, Gonzales E, Amezcua L, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: A multiethnic study. *Neurology* 2017; 89(13):1330-1337.
- Engelmann I, Nasser H, Belmiloudi S, et al. Clinically severe Epstein-Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fluid abnormalities in an immunocompetent adolescent: a case report. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 76(2):232-4.
- Cunha BA, Petelin A, George S. Fever of unknown origin (FUO) in an elderly adult due to Epstein-Barr virus (EBV) presenting as «typhoidal mononucleosis,» mimicking a lymphoma. *Heart Lung.* 2013; 42(1):79-81.
- Kessenich CR, Flanagan M. Diagnosis of infectious mononucleosis. *Nurse Pract.* 2015; 40 (8):13-4, 16.
- Okano M, Gross TG. Acute or chronic life-threatening diseases associated with Epstein-Barr virus infection. *Am J MedSci.* 2012; 343(6):483-9.
- Rickinson AB, Fox CP. Epstein-barr virus and infectious mononucleosis: what students can teach us. *J Infect Dis.* 2013; 207(1):6-8.
- Odumade O.A., Hogquist K.A., Balfour H.H., Jr Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24(1):193-209.
- Tso K.K., Yip K.Y., Mak C.K., Chung G.T., Lee S.D., Cheung S.T., To K.F., Lo K.W. Complete genomic sequence of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma cell line C666-1. *Infect. Agent. Cancer.* 2013;8(1):29.
- Kang Myung-Soo, Kieff Elliott. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp. Mol. Med.* 2015;47:84.
- Johannessen I., Bielecki L., Urquhart G., Watson S.L., Wingate P., Haque T., Crawford D.H. Epstein-Barr virus, B cell lymphoproliferative disease, and SCID mice: modeling T cell immunotherapy in vivo. *J. Med. Virol.* 2011;83(9):1585-1596.
- Huang W., Lv N., Ying J., Qiu T., Feng X. Clinicopathological characteristics of four cases of EBV positive T-cell lymphoproliferative disorders of childhood in China. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(8):4991-4999.
- Piccaluga P.P., Gazzola A., Agostinelli C., Bacci F., Sabbatini E., Pileri S.A. Pathobiology of Epstein-Barr virus-driven peripheral T-cell lymphomas. *Semin. Diagn. Pathol.* 2011;28(3):234-244.
- Jochum S., Moosmann A., Lang S., Hammerschmidt W., Zeidler R. The EBV immunoevasins vIL-10 and BNLF2a protect newly infected B cells from immune recognition and elimination. *PLoS Pathog.* 2012; 8(5):e1002704.
- Abbott RJ, Quinn LL, Leese AM, Scholes HM, Pachnio A, Rickinson AB. CD8+ T cell responses to lytic EBV infection: late antigen specificities as subdominant components of the total response. *J Immunol.* 2013;191:5398-5409.
- Azzi T, Lunemann A, Murer A, Ueda S, Beziat V, Malmberg KJ, Staubli G, Gysin C, Berger C, Munz C, Chijioke O, Nadal D. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood* 2014;124:2533-2543.
- Balfour HH, Jr, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, Vezina HE, Thomas W, Hogquist KA. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013; 207:80-88.
- Chijioke O, Muller A, Feederle R, Barros MH, Krieg C, Emmel V, Marcenaro E, Leung CS, Antsiferova O, Landtwing V, Bossart W, Moretta A, Hassan R, Boyman O, Niedobitek G, Delecluse HJ, Capaul R, Munz C. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-Barr virus infection. *Cell Rep.* 2013;5:1489-1498.
- Лядова Т.И., Волобуева О.В., Гололобова О.В., Шепилева Н.В. Типы иммунного ответа при различных формах вирусной инфекции Эпштейна-Барра. *Международный медицинский журнал* 2017; 1: 70-76.
- Дуда О.К., Колесник Р.О., Окружнов М.В., Бойко В.О. Клінічні форми хронічної Епштейна - Баррвірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування. *Актуальна інфектологія* 2015; 1(6): 15-20.
- Антонова М.В. Динамика иммунного ответа при Эпштейн-Барр вирусном инфекционном мононуклеозе у детей. *Медицинская наука и образование Урала* 2018; 1(93): 21-28.
- Крамарев С.А., Выговская О.В. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей. *Актуальная инфектология* 2013; 1(1): 73-78.

## SUMMARY

### THE VALUE OF QUANTITY OF STREPTOCOCCI ON THE NASAL AND OROPHARYNGEAL MUCOSA ON THE FORMATION OF THE CELLULAR IMMUNITY IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

<sup>1</sup>Guz O., <sup>1</sup>Kuznetsov S., <sup>1</sup>Olkhovska O., <sup>2</sup>Olkhovska V.

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University; <sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The article presents the results of a comparative analysis of the cellular level of the immune response of children with mononucleosis in different periods of the disease of IM in children with different degrees of dissemination by streptococcus from their nasal and oropharyngeal mucosa. To achieve the goal, 60 children aged from three to seven years old with patients with infectious mononucleosis were examined, who were treated at the Regional Children's Infectious Clinical Hospital of Kharkiv, Ukraine. In 30 children (the first group), Streptococcus pyogenes was isolated in concentrations of  $10^{-5}$  and higher during bacteriological examination of the nasal and oropharyngeal mucosa. 30 (second group) -  $10^{-4}$  degrees or less. It has been established that the presence of streptococcus concentrations of  $10^{-5}$  and higher in the naso-pharyngeal mucosa of patients with mononucleosis leads to the development of partial cell



immunodeficiency which persists until the period of early convalescence. The presence of streptococcus in a concentration of more than  $10^{-5}$  on the mucous membrane of the nasopharynx in patients with IM leads not only to changes in the immune response of children, but also affects the severity and duration of clinical manifestations of the disease. In our opinion, pathogenic flora can also contribute to the formation of adverse outcomes of the disease this issue requires further study. The obtained results must be taken into account in treating patients both in the acute period and during the stages of convalescence.

**Keywords:** streptococcus, naso-pharyngeal mucosa, oropharyngeal mucosa, mucous membrane, children with mononucleosis, infectious mononucleosis, cell immunodeficiency

## РЕЗЮМЕ

### ЗНАЧЕНИЕ СТЕПЕНИ ОБСЕМЕНЕННОСТИ СТРЕПТОКОККОМ СЛИЗИСТОЙ НОСО- И РОТОГЛОТКИ В ФОРМИРОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

<sup>1</sup>Гузь Е.В., <sup>1</sup>Кузнецов С.В., <sup>1</sup>Ольховская О.Н.,  
<sup>2</sup>Ольховская В.Н.

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет;  
<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В работе приведены результаты сравнительного анализа клеточного звена иммунного ответа детей, больных инфекционным мононуклеозом (ИМ) в различные периоды болезни с разной степенью обсемененности стрептококком слизистой носо- и ротоглотки.

Обследованы 60 детей, больных инфекционным мононуклеозом, в возрасте от трех до семи лет, которые находились на лечении в Областной детской инфекционной клинической больнице г. Харькова. Диагноз ИМ верифицирован на основе положительных результатов поиска маркеров заболевания методами ИФА - анти-ВЭБ IgM и IgG и ПЦР - выявление ДНК ВЭБ в крови. Иммунный статус больных оценивался по показателям относительного содержания в крови CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ клеток (метод моноклональных антител). У 30 детей (первая группа) при бактериологическом исследовании слизистой носо- и ротоглотки выделен *Streptococcus pyogenes* в концентрациях  $10^{-5}$  и выше. У 30 (вторая группа) -  $10^{-4}$  степени и менее. Установлено, что присутствие стрептококка в концентрации  $10^{-5}$  и выше на слизистой назоорофарингеальной зоны больных ИМ приводит к развитию парциального клеточного иммунодефицита на начальном этапе манифестации патологического процесса, восстановление которого в полной мере не происходит к периоду реконвалесценции, что, по всей вероятности, способствует пролонгации симптомов болезни и формированию неблагоприятных исходов заболевания. Авторы предполагают, что изменение показателей клеточного иммунитета в период ранней реконвалесценции

связано с незаконченным воспалительным процессом в организме детей, что в дальнейшем необходимо учитывать при диспансерном наблюдении. Показатели уровней CD-клеток могут быть использованы в качестве критериев прогнозирования длительности течения, возможных осложнений инфекционного мононуклеоза у детей еще на раннем этапе заболевания.

## რეზიუმე

ცხვირისა და პირ-ხახის ლორწოვანის სტრეპტოკოკით მოთესვიანობის ხარისხის მნიშვნელობა იმუნური პასუხის უჯრედული რეგოლის ფორმირებაში ინფექციური მონონუკლეოზით დაავადებულ ბავშვებში

<sup>1</sup>ე. გუზი, <sup>1</sup>ს.კუზნეცოვი, <sup>1</sup>ო.ოლხოვსკაია, <sup>2</sup>ვ.ოლხოვსკაია

<sup>1</sup>ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
<sup>2</sup>ხარკოვის დიპლომისშემდგომი სამედიცინო განათლების აკადემია, უკრაინა

კვლევაში მოყვანილია იმუნური პასუხის უჯრედული რეგოლის შედარებითი ანალიზის შედეგები ინფექციური მონონუკლეოზით დაავადებულ ბავშვებში დაავადების სხვადასხვა პერიოდში ცხვირისა და პირ-ხახის ლორწოვანის სტრეპტოკოკით მოთესვიანობის სხვადასხვა ხარისხის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია ინფექციური მონონუკლეოზით დაავადებული 3-7 წლის ასაკის 60 ბავშვი. ინფექციური მონონუკლეოზის დიაგნოზი ვერიფიცირებულია დაავადების მარკერების დადებითი შედეგების საფუძველზე იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით. ავადმყოფების იმუნური სტატუსი შეფასდა სისხლში CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ უჯრედების შედარებითი შემცველობის მაჩვენებლებით - მონოკლონური ანტიბიოტების მეთოდით. 30 ბავშვში (I ჯგუფი) ცხვირისა და პირ-ხახის ლორწოვანის ბაქტერიოლოგიური კვლევით გამოიყო *Streptococcus pyogenes*, კონცენტრაციით  $10^{-5}$  და მეტი, 30 ბავშვში (II ჯგუფი) -  $10^{-4}$  და ნაკლები.

დადგენილია, რომ ინფექციური მონონუკლეოზით დაავადებულ ბავშვებში ნაზოოროფარინგული ზონის ლორწოვანზე სტრეპტოკოკის არსებობა კონცენტრაციით  $10^{-5}$  და მეტი იწვევს პარციალური უჯრედული იმუნოდეფიციტის განვითარებას პათოლოგიური პროცესის მანიფესტაციის საწყის ეტაპზე, რისი სრული აღდგენაც რეკონვალესცენციის პერიოდისთვის ვერ ხდება, რაც ხელს უწყობს დაავადების სიმპტომების პროლონგაციას და დაავადების არაკეთილსაიმედო გამოსავლის ფორმირებას. ავტორების აზრით, უჯრედული იმუნიტეტის ცვლილებები ადრეული რეკონვალესცენციის პერიოდში დაკავშირებულია დაუმთავრებელ ანთებით პროცესთან ბავშვების ორგანიზმში, რაც აუცილებლად გასათვალისწინებელია ამ ბავშვებზე დისპანსერული დაკვირვების პერიოდში. ავტორები ვარაუდობენ, რომ CD-უჯრედების მაჩვენებლები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ბავშვებში ინფექციური მონონუკლეოზის მომდინარეობის და მისი შესაძლო გართულებების საპროგნოზო კრიტერიუმებად დაავადების ჯერ კიდევ ადრეულ სტადიაზე.

## ISSUES OF VISUAL ATTENTION AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH DYSLLEXIA

Parkosadze Kh., Tatishvili T., Lomidze N., Kunchulia M.

*Institute of Cognitive Neurosciences, Agricultural University of Georgia, Tbilisi, Georgia*

Learning disabilities are a various group of disorders in which children have problems of processing information and/or generating responses. This is a neurological condition that interferes with an individual's ability to store, process, or produce information. Learning disabilities can affect reading, writing, speaking, spelling, computing math and other abilities, and also can affect attention, memory, coordination, social skills and emotional maturity. It should be mentioned that children with specific learning disabilities generally have normal intelligence to their age. Approximately 80% of people with learning disabilities have dyslexia, which makes it the most common learning disability. The term "dyslexia" from Greek means "difficulty with reading words". This difficulty results from a deficit in the phonologic component of language that makes it difficult to use the alphabetic code to decode the written word [3]. It is believed that deficits in dyslexia are associated with brain areas where visual information processing and integration of sensory inputs happen, and that are responsible for word analysis and for attention [5,10].

Visual processing is essential for reading process without doubt. Seeing and recognizing the letters, putting them in correct order for the correct read out requires precise visual processing/perception. Visual attention is one of the most important process involved in reading [4,9]. There is an ongoing discussion about whether attentional deficits in dyslexia plays a role in reading difficulties [1, 6]. There are studies showing that some aspects of visual processing are not affected in dyslexic people, while other studies suggest deficits in magnocellular system, in spatio-temporal and visuo-spatial attention [6].

It is known that different visual functions including visual attention have different developmental time-courses [2]. Visual search tasks have been widely used for investigation the development of attention and evaluation the visual attention [8]. Electrophysiological studies have shown that attentional functions are not fully matured until the age of 12 years. However, psychophysical studies have shown that performance of conjunction search task is improved for age 6-7 years old compare to performance of children under 6 years old.

Performance of visual search tasks requires focusing, maintaining and switching attention, remembering and following instruction of task. All these activities are ensured by executive functions [11]. It is shown that performance of conjunction search task and development of executive functions are related. Woods et al. found that in children aged between 2 – 18 years, performance of conjunction search tasks improved as a function of improvement of executive functions [12]. However, little is known concerning the development executive function and its association with visual attention in children with dyslexia.

In the present study, we aimed to study development of visual attention and executive functions in children with dyslexia, and whether development of visual attention correlates with development of executive functions. Here, we compared performance between 7-12 years old children with dyslexia and age- and IQ (general intelligence)-matched typically developing children (TD) by using visual search task and Wisconsin Card Sorting Test (WCST). All participants were retested after a year from the first testing to see how one-year span changes those func-

tions. Due to developmental improvement, we expected better performance during second testing compare to first testing in TD children. However, since children with dyslexia show general deficits in executive and attentional functions, we did not expect improvement in performances for both tasks after one year in dyslexic children.

**Material and methods.** *Participants:* 30 children participated in our study, age 7 to 12 years old (the youngest children were in the second School Year). The group of children with dyslexia included 15 participants (3 females and 12 males, mean age =  $9.5 \pm 1.8$ ) who were diagnosed with dyslexia prior to, and independent of the study. The diagnosis was done by a specialist of the Multi-Disciplinary Group of the Ministry of Education, Science, Culture, And Sport of Georgia. For evaluation of reading ability WRAT-4-R (Wide Range Achievement Test, Fourth Edition) was used that has cross cultural adaptation and is normalized on Georgian population. Children with no diagnoses of dyslexia formed control group of typically developing (TD) children. They were in the same age as dyslexia group and included 15 participants (4 females and 11 males, mean age =  $9.7 \pm 1.8$ ). participants of both groups were screened for general intelligence using officially standardized tests TONI-4 (Test for nonverbal intelligence, fourth edition). All participants have normal general intelligence to their age.

The study was approved by the local Bioethics Committee and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Parents of all participants and participants themselves gave their informed consent prior to starting the experiment. All participants received compensation for participation.

*Stimuli and Procedure:* Children were tested individually in a quiet experimental room. Participants were tested two times; second measurement was performed after a year from the first testing. The stimuli and procedure were the same for both test sessions.

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 [7].

Visual attention was tested using visual search task: a search display is composed of Latin letters presented on black background, among that a participant searches for a target letter ("GREEN X", "GREEN O", "WHITE X", "WHITE O") within distractors (all WHITE letters). The stimulus field consisted of 10, 20 or 30 elements (letters) and the numbers of elements were changed trial-by-trial. According to the search target we had either serial (searching for white target among white distractors) or conjunction (searching for green target among white distractors) search paradigm. Participants were instructed to search and respond on the target stimulus as soon as possible by clicking computer mouse. At the beginning of each trial, a target stimulus was presented for 200 milliseconds (msec), then the stimulus field was presented for 800 msec. We recorded and analyzed correct responses (target was presented and found) that further will be addressed as performance and reaction times (RT).

Executive functions were tested using Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The test contains 64 cards that differ from each other in three dimensions (color, amount and shape) and

a participant need to sort cards according to one of the dimensions. In every 10 trials sorting dimension is changed and a participant is required to change and adjust to new sorting strategies. Performance is evaluated according to several outcomes, e.g. perseverative errors (cognitive flexibility), non-perseverative errors (distractibility), number of trials to complete the first category (conceptual ability), and failure to maintain set (working memory) and so on.

For statistical analysis of the data SPSS statistical program (IBM corp., Version 20.0) was used. To see the changes in performance and RT as a result of time span we compared values of first and second measurements using paired sample *t*-test and repeated measures ANOVA using the following factors: time (first measurement and second measurement after one year), target (“GREEN X”, “GREEN O”, “WHITE X”, “WHITE O”) and display (10, 20 and 30 elements). To compare performances between groups one-way ANOVA was used. RTs faster than 1500 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. Correlation analysis was performed between performances of tasks, age and IQ.

**Results and their discussions.** *Visual Search Task:* A one-way between groups analysis of variance (ANOVA) was con-

ducted to explore whether general task performance and reaction time were different for group of children with dyslexia and for TD group. ANOVA analysis of the first measurement showed that there were no statistically significant differences in general performances for conjunction search conditions when searching for “GREEN X”  $F(1, 28) = 0.089, p = 0.768$  and searching for “GREEN O”  $F(1, 28) = 1.762, p = 0.195$ , and also for one of the serial search condition when searching for “WHITE X”  $F(1, 28) = 0.418, p = 0.523$ , but there was statistically significant difference in performance of the other serial search condition when searching for “WHITE O”  $F(1, 52) = 16.366, p = 0.000$ . These results indicate that children of both groups try to show their best and give correct responses and attentional function allow them to perform the task unless the task becomes complex and requirements for attention is high where children with dyslexia have deficits. RTs for search task is more informative in that case when performance is not. Comparison of RTs revealed that there were statistically significant difference for all searching conditions: for “GREEN X”  $F(1, 28) = 7.185, p=0.012$ , for “GREEN O”  $F(1, 28)=13.818, p=0.001$ , for “WHITE X”  $F(1, 28)=13.522, p=0.001$  and for “WHITE O”  $F(1, 28)=4.602, p=0.041$  (Figs. 1(A) and 2(A) show the results). These results are in good accordance with literature stating that children with dyslexia have higher reaction time than their age match typically developing children.

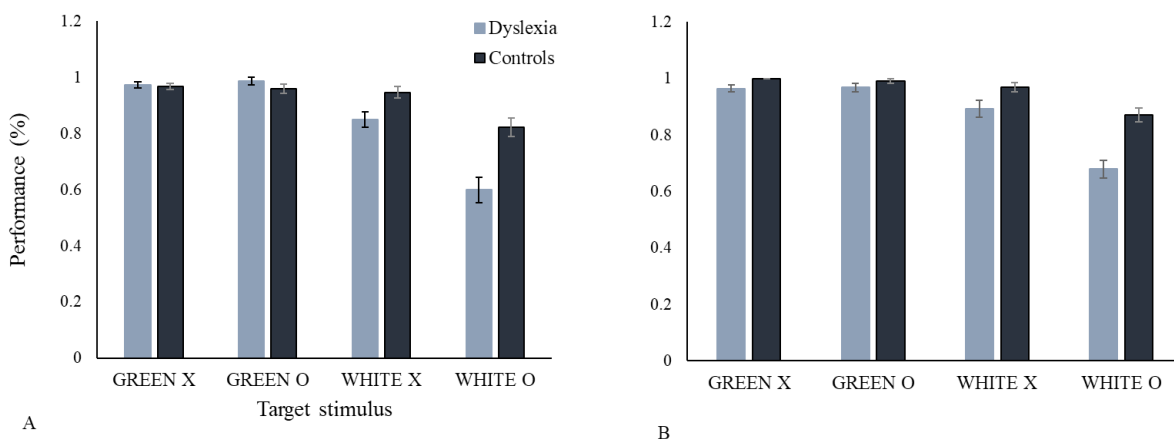


Fig. 1. Comparison of Performance of Search Task for group of children with dyslexia and for group of typically developing (control) children. (A) shows the performance of the first measurement (session I) and (B) shows the performance of the same task after a year from first measurement (session II). Y axis shows the percent of correct responses (performance)

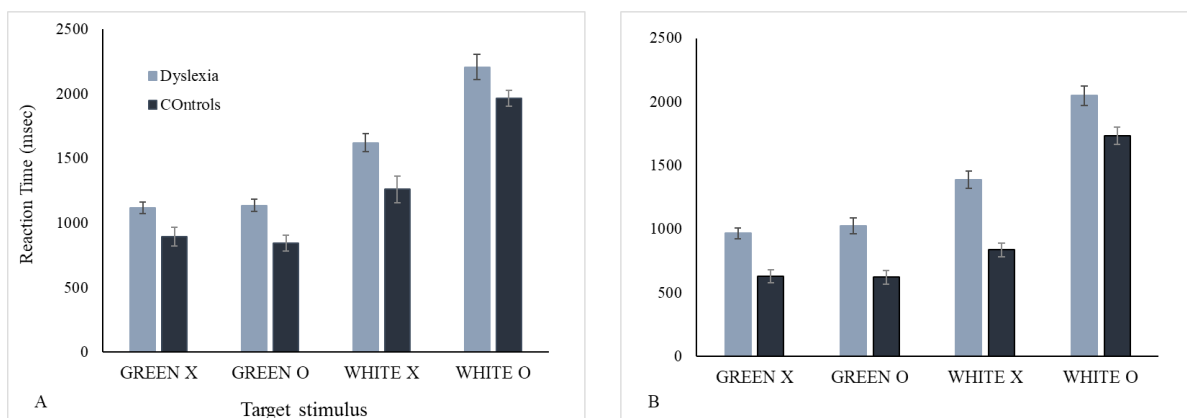


Fig. 2. Comparison of changes of reaction time for performance of Search Task for group of children with dyslexia and for group of typically developing (control) children. (A) shows the RTs of the first measurement (session I) and (B) shows the RTs of the second measurement (session II). Y axis shows the reaction time in milliseconds

ANOVA analysis of the second measurement showed that there was statistically significant difference in general performance when searching for “GREEN X”  $F(1,28)=8.01$ ,  $p=0.008$  and for “WHITE O”  $F(1,28)=21.72$ ,  $p<0.001$ . There was no statistically significant difference in performance when searching for “GREEN O”  $F(1,28)=1.91$ ,  $p=0.178$  and for “WHITE X”  $F(1,28)=0.29$ ,  $p=0.595$ . These results indicate that during a year span attentional processes continue to develop in children with dyslexia, but still is not as matured as in TD children. As for the first measurement in second session RTs for all search conditions were different for two groups: for “GREEN X”  $F(1,28)=25.095$ ,  $p=0.000$ , for “GREEN O”  $F(1,28)=23.624$ ,  $p=0.000$ , for “WHITE X”  $F(1,28)=12.658$ ,  $p=0.001$  and for “WHITE O”  $F(1,28)=9.525$ ,  $p=0.005$  (Figs. 1(B) and 2(B) show the results).

To check impact of time span on search task performance repeated measure ANOVA was used. Results of each groups were analyzed separately. For group of children with dyslexia there was strong interaction between target and display,  $F(6,84)=8.822$ ,  $p=0.000$ , indicating that performance was better among less distractors; between target and time  $F(3,42)=7.533$ ,

$p=0.002$ , indicating that performance of conjunction search improved in second measurement and between display and time  $F(2,28)=8.290$ ,  $p=0.001$ . Pair-wise comparison showed no statistically significant improvement of performance in the second session for any of the conditions. These results show the trend of improvement of attentional functions in children with dyslexia. Comparison of RTs showed no interaction between target and display,  $F(6,84)=0.226$ ,  $p=0.849$  and between display and time  $F(2,28)=2.398$ ,  $p=0.109$ . There was strong interaction between target and time  $F(3,42)=4.780$ ,  $p=0.027$ . Pair-wise comparison of reaction time revealed that RT significantly decreased for target “GREEN X” on the search displays with 20 and 30 elements, for target “GREEN O” and “WHITE X” on the search displays with 10 and 30 elements and for target “WHITE O” on the search display with 10 elements only ( $p$  values on the Table 1). These results indicate that deficits in attention in children with dyslexia seen a year earlier is slightly improved but are still declined compare to TD children.

Table 1 shows initial mean performance and reaction time for all conditions and sessions for groups of children with dyslexia.

Table 1. Mean performance and mean reaction time for the group of children with dyslexia for both measurement and values of  $t$ -test

Dyslexia												
Target	GREEN X			GREEN O			WHITE X			WHITE O		
# of elements	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30
1 <sup>st</sup> performance (%)	1±0	0.96 ±0.082	0.94 ±0.09	0.98 ±0.05	0.98 ±0.05	0.98 ±0.05	0.88 ±0.14	0.85 ±0.17	0.81 ±0.14	0.8 ±0.17	0.57 ±0.48	0.4 ±0.28
2 <sup>nd</sup> performance (%)	0.96 ±0.11	0.98 ±0.05	0.95 ±0.11	0.98 ±0.05	0.97 ±0.07	0.94 ±0.09	0.92 ±0.12	0.92 ±0.1	0.87 ±0.25	0.84 ±0.15	0.68 ±0.18	0.49 ±0.27
t-test of performance	p= 0.189	p= 0.164	p=1	p=1	p=334	p= 0.082	p= 0.189	p= 0.136	p= 0.334	p= 0.486	p= 0.132	p= 0.131
1 <sup>st</sup> RT (msec)	1081 ±197	1103 ±259	1185 ±307	1154 ±269	1106 ±261	1152 ±210	1650 ±393	159 1±461	1652 ±356	2189 ±407	1803 ±801	1766 ±572
2 <sup>nd</sup> RT (msec)	1016 ±291	893 ±203	999 ±244	1020 ±297	1040 ±329	1017 ±274	1278 ±295	1492 ±365	1283 ±488	1854 ±386	2139 ±419	2160 ±746
t-test of RT	p= 0.290	p= 0.025	p= 0.046	p= 0.035	p= 0.505	p= 0.019	p= 0.006	p= 0.457	p= 0.018	p= 0.022	p= 0.133	p= 0.22

Table 2. Mean performance and mean reaction time for the group of typically developing children (controls) for both measurement and values of  $t$ -test

Controls												
Target	GREEN X			GREEN O			WHITE X			WHITE O		
# of elements	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30
1 <sup>st</sup> performance (%)	0.96 ±0.8	0.97 ±0.07	0.97 ±0.07	0.96 ±0.08	0.97 ±0.10	0.95 ±0.09	0.95 ±0.12	0.93 ±0.12	0.96 ±0.08	0.92 ±0.13	0.85 ±0.18	0.69 ±0.24
2 <sup>nd</sup> performance (%)	1±0	1±0	1±0	0.99 ±0.05	1±0	0.99 ±0.05	0.95 ±0.12	0.96 ±0.08	1±0	0.99 ±0.05	0.85 ±0.14	0.83 ±0.18
t-test of performance	p= 0.082	p= 0.164	p= 0.164	p= 0.164	p= 0.334	p= 0.189	p=1	p= 0.334	p=0.082	p=0.055	p=1	p= 0.085
1 <sup>st</sup> RT (msec)	967 ±349	911 ±279	804 ±3339	898 ±248	778 ±180	866 ±387	1156 ±362	1265 ±445	1367± 519	1709 ±350	2001 ±484	2306 ±539
2 <sup>nd</sup> RT (msec)	650 ±276	650 ±230	592 ±178	744 ±338	546 ±152	578 ±190	851 ±309	811 ±241	846 ±186	1551 ±387	1719 ±302	1955 ±557
t-test of RT, p	p= 0.000	p= 0.000	p= 0.016	p= 0.060	p= 0.023	p= 0.000	p= 0.000	p=0 .000	p=0.000	p=0.197	p=0.099	p= 0.139



Same analysis was performed for TD children. Table 2 shows initial mean performance and reaction time for all conditions and sessions for this group. Repeated measure ANOVA showed strong interaction between target and display,  $F(6,84)=9.155$ ,  $p=0.000$ , no interaction between target and time  $F(3,42)=0.880$ ,  $p=0.397$  and between display and time  $F(2,28)=1.384$ ,  $p=0.267$ . Pair-wise comparison showed no improvement of performance in the second session for any of the conditions. We speculate that performance for TD children was high in previous year and no changes are expected in second measurement, so improvement should be seen in RTs. Analysis of reaction time showed strong interaction between target and display,  $F(6,84)=11.202$ ,  $p=0.000$ , but no effect of time was shown for display  $F(2,28)=0.809$ ,  $p=0.456$  and target  $F(3,42)=2.339$ ,  $p=0.087$ . Pair-wise comparison of reaction time revealed that RT significantly decreased for target “GREEN X” “GREEN O” and “WHITE X” on the all display types, but no improvement for target “WHITE O” (all  $p$  values on the Table 2).

The results that reaction time improved for all conditions except the very complex condition one (“WHITE O”) indicates that attentional functions are not fully developed in childhood, namely those aspects of attention that are responsible for performance of serial search task.

Overall performance of search task is shown in figure 3 and reaction times are shown in figure 4 (see details on the figure legends).

Results of executive function task (WCST) for both groups are shown in table 3. Paired-sample  $t$ -test showed statistically significant differences between dyslexic children and TD children in correct responses ( $p<0.001$ ), in total errors ( $p<0.001$ ) and in non-perseverative errors ( $p<0.001$ ). There were no differences in perseverative errors ( $p>0.05$ ) and in failure to maintain the set ( $p>0.05$ ). These results show that children with dyslexia have different development of executive functions compare to age-match TD children. However, according to our results we assume that for the ages of 7-12 years’ executive functions are not fully developed in TD children too.

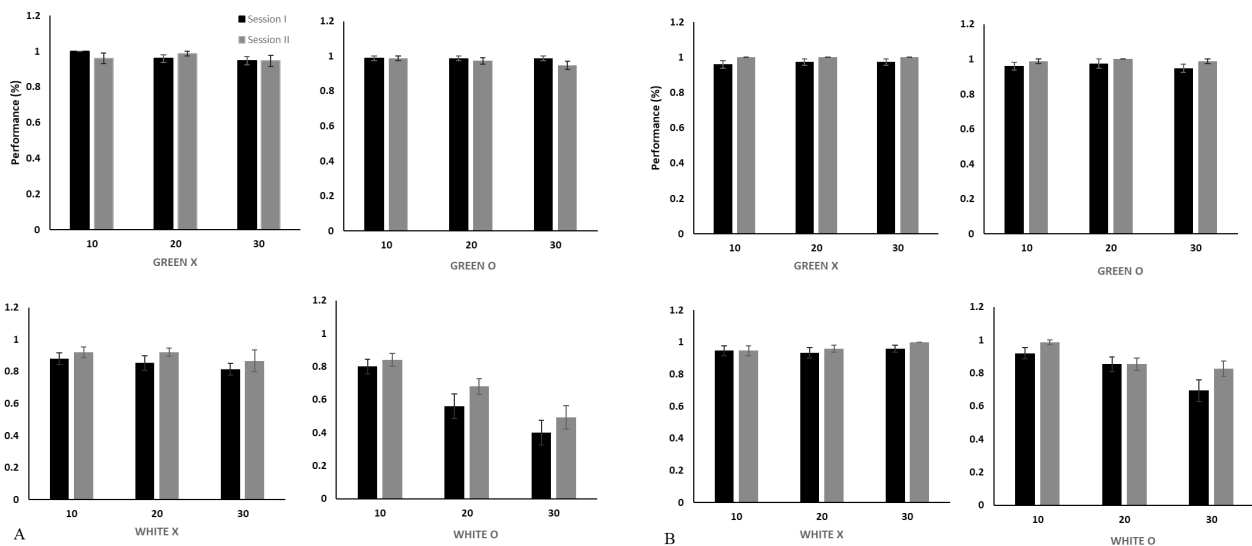


Fig. 3. Performance of Search Task (A) for group of children with dyslexia and (B) for group of typically developing children (control) during first (session I) and second (session II) measurements

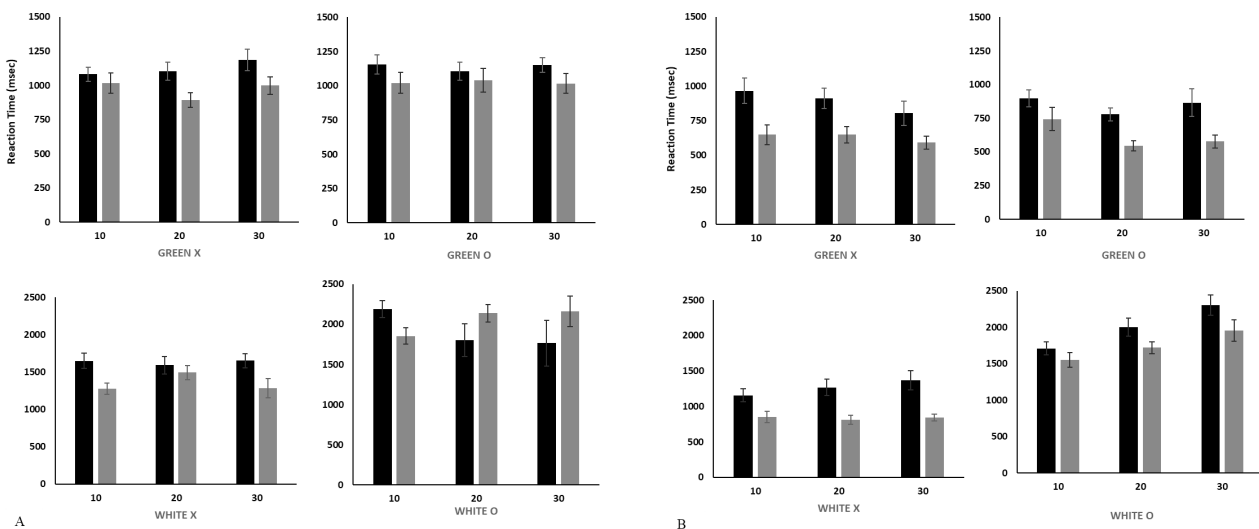


Fig. 4. Changes of reaction time for (A) children with dyslexia and (B) for group of typically developing children (control) during first (session I) and second (session II) measurements

Table 3. Performance of WCST for both groups

Group	Correct responses	Total errors	Perseverative errors	Non-perseverative errors	Failure to maintain the set
Dyslexia	73(±17)	56(±17)	32(±17)	24(±15)	2.3(±1.4)
Control	93(±12)	34(±13)	23(±10)	11(±2)5	2.3(±1.1)
t-test	p=0.000	p=0.000	p=0.09	p=0.005	p=0.76

In group of TD children positive correlation was found between age and correct responses ( $r=0.883$ ;  $p=0.000$ ) and negative correlation was found between age and total errors ( $r=-0.834$ ;  $p=0.000$ ), perseverative errors ( $r=-0.640$ ;  $p=0.010$ ) and non-perseverative errors ( $r=-0.750$ ;  $p=0.001$ ). These findings are in accordance to literature about developmental aspects of executive functions, that as getting older executive functions are matured. Not surprisingly, there was no correlation between age and WCST values for group of dyslexic children (age and correct responses -  $r=0.03$ ;  $p=0.916$ ; age and total errors -  $r=-0.028$ ;  $p=0.922$ ; age and perseverative errors -  $r=-0.174$ ;  $p=0.534$ ; age and non-perseverative errors -  $r=-0.168$ ;  $p=0.571$ ).

For group of children with dyslexia, no correlation was found between performance of visual search task and WCST ( $r=0.131$ ;  $p=0.641$ ). Only correlation was found between reaction time on "WHITE X" target and perseverative errors ( $r=0.63$ ;  $p=0.03$ ). For control group, no correlation was found between performance of visual search task and WCST ( $r=0.232$ ;  $p=0.406$ ), or between reaction time and performance of WCST ( $r=0.196$ ;  $p=0.421$ ).

**Conclusion.** Here we investigated development of attentional and executive functions in children with dyslexia. We found that performance (correct responses) of search task was not significantly different for two groups but there were differences in reaction time and children of control group responded faster than children with dyslexia. Improvement (decrease) of RTs with growing older in TD children indicates improvement of attentional functions and oppositely, no changes in RTs in children with dyslexia indicate that attentional deficits are not, or are slightly compensated by developmental processes. Performance of executive function task showed that children with dyslexia perform worse than control children. Unexpectedly, we did not find any correlation between attentional and executive functions for both groups, but for control group there was correlation between the age and performance of the task. Oppositely to that finding, no correlation was found between the age of dyslexic children and their performance of WCST. These results indicate that executive functions undergo developmental processes differently for control and target group children. We assume that because of neural deficits related to dyslexia, ongoing developmental processes in general are slowed down that affects development of attentional and executive functions.

**Acknowledgement.** The work was supported by Shota Rustaveli Georgian National Science Foundation (SRNSF) [FR #217516].

## REFERENCES

1. Antzaka A., Acha J., Carreiras M., & Lallier, M. Does the visual attention span play a role in the morphological processing of orthographic stimuli? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 2018.
2. Bremner A.J., de Fockert J. Sensory Development: Childhood Changes in Visual Cortical Function. *Current Biology*. 2016, 26(1): R36-R37.
3. Elliott J.G., Grigorenko E.L. *The dyslexia debate*. New York: Cambridge University Press. 2014.
4. Grainger J., Dufau S., Ziegler J. C. A vision of reading. *Trends*

in *Cognitive Sciences*. 2016, 20, 171–179.

5. Harrar V., Tammam J., Perez-bellido A., Pitt A., Stein J., & Spence C. Multisensory integration and attention in developmental dyslexia. *Current Biology*, 2018, 24, 531-535.
6. Lewandowska M., Milner R., Ganc M., Włodarczyk E.A., & Skarzynski H. Attention Dysfunction Subtypes of Developmental Dyslexia. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014, 20: 2256-2268.
7. Mueller, S. T. *The Psychology Experiment Building Language (PEBL)*. 2013 (Version 2.0) [Software]. Available from <http://pebl.sourceforge.net>
8. Ólafsdóttir I.M., Kristjánsson T., Gestsdóttir S., Jóhannesson Ó.I., & Kristjánsson Á. Understanding visual attention in childhood: Insights from a new visual foraging task. *Cognitive research: principles and implications*, 2016, 1(1),1-18.
9. Stein J. Dyslexia: the Role of Vision and Visual Attention. *Curr Dev Disord Rep*. 2014, 1:267–280
10. Stein J. *The Magnocellular Theory of Developmental Dyslexia*. In: Lachmann T., Weis T. (eds) *Reading and Dyslexia. Literacy Studies (Perspectives from Cognitive Neurosciences, Linguistics, Psychology and Education)*. 2018, vol 16. Springer, Cham.
11. Varvara P., Varuzza C., Sorrentino A. C., Vicari, S. & Menghini D. Executive functions in developmental dyslexia. *Frontiers in human neuroscience*. 2014, 8, 120.
12. Woods A.J., Göksun T., Chatterjee A., Zeloni S., Mehta A., & Smith S.E. The development of organized visual search. *Acta Psychologica*, 2013, 143, 191–199.

## SUMMARY

### ISSUES OF VISUAL ATTENTION AND EXECUTIVE FUNCTIONS IN CHILDREN WITH DYSLEXIA

Parkosadze Kh., Tatishvili T., Lomidze N., Kunchulia M.

*Institute of Cognitive Neurosciences, Agricultural University of Georgia, Tbilisi, Georgia*

Dyslexia is the most common learning disability that affects 10-12% of population. The reading difficulties in dyslexia have neuronal basic and are associated to the problems with brain areas where visual information processing happens, and that are responsible for word analysis and for attention. Visual processing is essential for reading process but there is an ongoing discussion whether attentional deficits in dyslexia plays a role.

In the present study we investigated development of visual attention and executive functions in Georgian children with dyslexia. Two groups of children aged between 7-12 years participated in the study: children with dyslexia and age and IQ (general intelligence) match typically developing children. Participants performed visual search task and Wisconsin Card Sorting Test (WCST), and were retested after a year from the first testing.

We found no differences in performance (correct responses) of search task between two groups but there were differences in re-

action time. Attentional functions improved with getting older in control children, that is confirmed by improvement of reaction time after one year. There were no changes in reaction time in dyslexic children indicating that attentional deficits are not compensated by developmental processes. No correlation was found for any of groups between performances of executive function task and search task. Significant correlation was found between performance of WCST and age of control children, but no correlation between performance of WCST and age of dyslexic children. These results indicate that common development of executive and attentional functions during childhood are different for control and dyslexic children. We conclude that in children with dyslexia ongoing developmental processes in general are slowed down that affects development of attentional and executive functions.

**Keywords:** neurodevelopmental disorders, dyslexia, visual attention, visual search, executive functions.

## РЕЗЮМЕ

### ЗРИТЕЛЬНЫЙ ПОИСК И ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ДИСЛЕКСИЕЙ

Паркосадзе Х.А., Татишвили Т.Г., Ломидзе Н.Г.,  
Кунчулия М.О.

*Институт когнитивных нейронаук, Аграрный университет Грузии, Тбилиси, Грузия*

Дислексия - это специфическое нарушение процесса обучения чтению, которая обнаруживается у 10-12% населения. Проблемы с чтением при дислексии имеют нейронную основу и связаны с участками мозга, ответственными за обработку зрительной информации, анализ слов и зрительное внимание. Зрительный анализ важен для процесса чтения, однако по сей день продолжается дискуссия о роли дефицита внимания при дислексии.

Исследовано развитие зрительного внимания и исполнительных функций у детей с дислексией. В исследовании приняли участие 30 детей в возрасте от 7 до 12 лет: дети с дислексией (n=15) и нормально развитые дети (n=15). Используются тесты зрительного поиска и Висконсинский тест сортировки карточек (ВТСК). Участники прошли повторный тест спустя год после первого тестирования.

Различий в количестве правильных ответов между двумя группами не обнаружено, однако выявлены различия по времени реакции. С возрастом внимание улучшалось у детей контрольной группы, что подтвердилось данными, полученными спустя год. Дефицит внимания детей с дислексией не компенсируется процессами развития, на что указывает отсутствие изменений реакции времени у детей с дислексией. Обнаружена значительная корреляция между выполнением ВТСК и возрастом у детей контрольной группы, у детей с дислексией такие связи не выявлены.

Авторами делается вывод, что общее развитие исполнительных функций и внимания у детей с дислексией замедлено, что подтверждается результатами проведенных тестов.

## რეზიუმე

მხედველობითი ყურადღება და აღმასრულებელი ფუნქციები დისლექსიის მქონე ბავშვებში

ხ. ფარქოსაძე, თ. ტატიშვილი, ნ. ლომიძე, მ. კუნჯულია

*კოგნიტიურ ნეირომეცნიერებათა ინსტიტუტი, საქართველოს აგრარული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო*

დისლექსია სპეციფიკური დასწავლის უნარის დარღვევის ყველაზე გავრცელებული ფორმაა, რომელიც პოპულაციის 10-12%-ში გვხვდება. ცნობილია, რომ კითხვის უნარის დარღვევას დისლექსიის დროს ნეირონული საფუძველი აქვს და დაკავშირებულია ტვინის იმ უბნებთან, რომლებიც პასუხისმგებელია მხედველობითი ინფორმაციის დამუშავებაზე, სიტყვების ანალიზზე და ყურადღების პროცესზე. წაკითხვის პროცესისთვის მხედველობითი ინფორმაციის დამუშავების მნიშვნელობა ეჭვს არ იწვევს, თუმცა ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გარკვეული ყურადღების როლი დისლექსიის დროს კითხვის უნარის დარღვევაში.

აღნიშნული კვლევის დროს შესწავლილია მხედველობითი ყურადღების და აღმასრულებელი ფუნქციების განვითარების თავისებურება ბავშვებში დისლექსიით. კვლევაში მონაწილეობდა 7-12 წლის დისლექსიის მქონე (n=15) და ტიპიურად განვითარებული (n=15) ბავშვი. ყურადღების შესასწავლად გამოყენებული იყო მხედველობითი ძიების ტესტი, ხოლო აღმასრულებელი ფუნქციების შესასწავლად - ვისკონსინის ბარათების სორტირების ტესტი (ვბსტ). მონაწილეები ასრულებდნენ ორივე ტესტს ორჯერ. მეორე ტესტირება ხდებოდა პირველი ტესტირებიდან ერთი წლის შემდეგ.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ მხედველობითი ძიების ამოცანის შესრულება არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან მონაწილეთა ორ ჯგუფში, თუმცა განსხვავებული იყო რეაქციის დრო - საკონტროლო ჯგუფის ბავშვები უფრო სწრაფად პასუხობდნენ, ვიდრე ბავშვები დისლექსიით. განმეორებითმა ტესტირებამ აჩვენა, რომ რეაქციის დრო შემცირდა მხოლოდ საკონტროლო ჯგუფის ბავშვებისათვის, რაც მიუთითებს, რომ ტიპიურად განვითარებული და დისლექსიის მქონე ბავშვების ყურადღების ფუნქცია სხვადასხვაგვარად ვითარდება. რაც შეეხება აღმასრულებელ ფუნქციებს, მნიშვნელოვანი კორელაცია გამოვლინდა ვბსტ-ს შესრულებასა და ასაკის მომატებას შორის საკონტროლო და ძირითადი ჯგუფის ბავშვებში. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ დისლექსიის მქონე ბავშვებში განვითარების პროცესები შენელებულია ტიპიურად განვითარებულ ბავშვებთან შედარებით, რაც დასტურდება ყურადღებისა და აღმასრულებელი ფუნქციების ტესტების შედეგებით.

## ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ДЕТЬМИ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Леонова В.И., Богданова И.М.

*Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского,  
кафедра социальной педагогики, психологии и педагогических инноваций, Одесса, Украина*

На современном этапе развития проблема социально-педагогической деятельности в работе с детьми с задержкой психического развития имеет значительную социальную и научную актуальность. На сегодняшний день в Украине наблюдается тревожная тенденция роста численности детей с недостатками психического и физического развития вследствие снижения уровня медицинского обслуживания, роста наркомании и алкоголизма, повышение экологической опасности. Значительную часть среди них занимают дети с задержкой психического развития (ЗПР), которых на фоне общего ухудшения детского здоровья становится все больше. Проблема задержки психического развития детей остро встала перед педагогической наукой уже давно. Вопросами диагностики и коррекции этого недостатка первыми начали заниматься дефектологи. Также эта проблема активно изучалась и в общем психолого-педагогическом направлении.

Вопросами диагностики и коррекции ЗПР первыми начали заниматься дефектологи [1]. Некоторые вопросы коррекции недостатков психического развития детей рассматривались в контексте проблемы психологической готовности детей к школе и трудностей школьного обучения, работа с детьми с особыми потребностями в общеобразовательной школе рассмотрена А.Г. Обуховской [3,5], Н.Д. Олейниковой, Л.А. Дудченко, С.В. Кудлай [4], изучение модели школьного университета для профессионального развития с классным персоналом проанализировали Э.М. Андерсон, Л.В. Блиц, М. Састамойнен [7], а также методы, основанные на травмах, для усиления запугивания в школе профилактические инициативы [8,9]. Следовательно, налаживание системы помощи детям с задержкой психического развития приобретает важное общественное значение.

Цель исследования заключается в научно-теоретическом обосновании и экспериментальной проверке эффективности предложенной программы работы с детьми с задержкой психического развития.

Задачи исследования:

- 1) раскрыть сущность социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития;
- 2) содержательно разработать программу социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития;
- 3) экспериментально проверить и оценить эффективность программы работы с детьми с задержкой психического развития.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач использованы: теоретические методы - анализ научной литературы с целью определения и теоретического обоснования проблемы социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития; эмпирические - диагностические (анкетирование, тестирование, изучение продуктов учебно-познавательной деятельности учащихся); социально-педагогический эксперимент с целью определения

эффективности социальной работы; статистические методы обработки полученных данных.

Проблема обучения детей с особыми потребностями в Украине стоит особенно остро. Ведь большинство из них, находясь дома или в интернате, не получают должного образования, знаний, умений, навыков, которые способствуют саморазвитию, самореализации, самосовершенствованию в дальнейшем. Кроме того, они оказываются неподготовленными к жизни в незащищенном для них мире. Детям с задержкой психического развития приходится сталкиваться с отдельными проблемами. В отличие от других детей, они не могут успевать учиться по общей программе. Альтернативным вариантом приобретения знаний для них являются центры досуга, в которых детей учат лепить из пластилина, распутывать веревки, собирать вместе похожи рисунки, двигаться в такт музыке. Социально-педагогическая работа с детьми, имеющими задержку психического развития, требует не только знаний и опыта, но и терпения, любви к ним. Нередко эти дети остаются один на один со своими проблемами, становятся не нужны ни родителям, ни педагогам. Такой ребенок, как правило, вызывает раздражение, враждебность, желание быть к нему особенно требовательным или вообще избавиться от него. В этом случае социальный педагог является единственной опорой и поддержкой такого ученика, поскольку именно он призван защищать его как личность. Психолого-педагогическая реабилитация заключается в коррекционно-учебных занятиях, трудо-, игротерапии, индивидуальной и групповой психотерапии. Включение в учебные занятия происходит постепенно, приспособления детей к тому или иному виду деятельности требует длительного времени. Занятия проводились в двух направлениях: получения знаний и развития, корректировка процессов мышления, внимания, регуляция поведенческих реакций. Работа по исправлению нарушений - индивидуализированна для каждого ребенка. Характер занятий, нагрузки и досуга оценивается на основе природы психического расстройств, остаточных возможностей, фазовых состояний.

Учебно-воспитательный, психолого-педагогический, коррекционный и реабилитационный процесс в каждой специальной школе-интернате имеет свои особенности. Однако главное - их целостность, ориентированная на конечный результат - развитие личности, ее социальную реабилитацию. В работе с детьми с задержкой психического развития, необходимо оказывать постоянную индивидуальную помощь в процессе выполнения тех или иных учебных задач (наводящие вопросы, прямое управление деятельностью). Следует обеспечить понимание ребенком предложенных ему инструкций, поскольку от этого зависит успешность выполнения учебной программы. Формирование положительного отношения к школе и учебной деятельности достигалось через ощущение себя равноправным членом коллектива, заботу и доброжелательное отношение окружающих.



Проводились коррекционные занятия для развития психических процессов, опираясь на индивидуальные потребности и возможности ребенка используя музыкотерапию. Весьма значима и трудотерапия, поскольку труд снижает общую возбудимость и отвлекает внимание от примитивных влечений и склонности к агрессивным и асоциальным поступкам. Следует заботиться и о соблюдении психогигиенических условий при организации и проведении педагогического процесса - индивидуальный подход и дозирование нагрузки.

Исследование проводилось на базе «Одесской специальной общеобразовательной школы-интерната №34 I-II ступеней». В эксперименте принимали участие 30 детей с задержкой психического развития в возрасте от 9 до 11 лет.

На начальном этапе предложены следующие методики: с целью определения сплоченности и интегративной учебной группы методика «Определение индекса групповой сплоченности Сисора», согласно которой сплоченность - это параметр, указывающий на степень интеграции класса, его умение объединяться в единое целое для совместного решения поставленных задач. Не менее значимым показателем является мотивация к обучению школьника - одно из главных условий реализации учебно-воспитательного процесса. Она не только способствует развитию интеллекта, но и является движущей силой совершенствования личности в целом. Именно поэтому, следующим шагом избрана анкета «Определение мотивации к обучению школьника». Целью анкеты является определение отношения к себе как школьнику и к школе в целом. Для проведения этого теста составлена анкета, где детям предлагалось ответить на вопрос, используя ответы «да», «нет», «не знаю». С увеличением количества баллов повышается уровень мотивации.

Использована также методика «Самооценка психических состояний», позволяющая оценить некоторые неадаптивные состояния и свойства личности, в частности тревожность - переживание эмоционального неблагополучия, связанное с предчувствием опасности или неудачи; фрустрация - психическое состояние, возникающее в ситуации разочарования, неосуществления какой-либо значимой для человека цели, потребности; агрессивность - устойчивая характеристика субъекта, склонность, отражающая его отношение к поведению, целью которой является причинение вреда окружающим или аффективное состояние; ригидность - затрудненность, вплоть до полной неспособности в изменении намеченной субъектом программы деятельности в условиях, объективно требуют ее перестройки. Данная методика состоит из четырех шкал, которые содержат 10 вопросов, описывающих определенные психические состояния. Детям предлагалось оценить свое состояние по описанию и, если он совпадает с их состоянием и возникает часто, оценить его соответствующими баллами.

Далее продолжили изучать эмоциональное состояние детей, а именно, насколько они чувствуют себя одиночками. Оказывается, состояние одиночества может быть связано с тревожностью, социальной изоляцией, депрессией, скукой. Именно поэтому выбрана «Методика диагностики уровня субъективного ощущения одиночества» Д. Расела и М. Фергюсона, которая направлена на исследование уровня субъективного ощущения человеком своего одиночества. В ней предлагается ряд утверждений, каждое из которых не-

обходимо оценить с точки зрения частоты их проявления в жизни с помощью четырех вариантов ответов: «часто», «иногда», «редко», «никогда».

Следующим этапом было определение степени психологического настроения ученика на развитие собственных способностей и приобретения новых знаний. Для этого выбрали тест «Готовность ребенка к саморазвитию». Самооценка является движущей силой в развитии личности. От нее зависят взаимоотношения человека с окружающими, его критичность и требовательность к себе, отношение к успехам и неудачам. Самооценка влияет на эффективность деятельности и дальнейшее развитие личности. Поэтому, для завершения исследования использовали тест «Самооценка уверенности в себе», целью которого является исследование уровня самооценки личности.

Благодаря совместному сотрудничеству будущих социальных педагогов и сотрудников учреждения "Одесская специальная общеобразовательная школа-интернат №34 I-II ступеней" произошло дальнейшее исследование специфики социальной работы с детьми с задержкой психического развития [12]. Выделены три компонента: мотивационный, эмоциональный и психологический. Под мотивационным компонентом рассматривается мотивация к обучению детей с задержкой психического развития. Его показателями являются: степень мотивации на приобретение знаний; уровень учебной активности, оценка уверенности в себе и своих силах. Эмоциональный компонент обусловлен отношением детей к собственным эмоциям, поступкам и к окружающим. Этот компонент характеризуется следующими показателями: уровнем сплоченности группы и нервно-психического напряжения, а также субъективного ощущения одиночества. Психологический компонент, в свою очередь, позволяет оценить некоторые неадаптивные состояния и свойства личности. Показателями психологического компонента являются: уровень тревожности и агрессивности, а также ригидности и фрустрации.

Для дальнейшего расчета общих результатов выделено три основных уровня психических состояний: высокий, средний, низкий.

Высокий уровень трактуется устойчивостью к неудачам, решительностью, уверенностью в себе. Кроме того, отсутствием ригидности, т.е. быстрым переключением на другие действия. Средний - ученики с допустимым уровнем тревожности и избегающие трудностей. Для них характерно положительное отношение к школе, однако отношение к себе как к школьнику практически не сформировано. Низкий уровень - переживание эмоционального неблагополучия, связанного с предчувствием опасности или неудачи. У таких детей наблюдается неуверенность в себе и заниженный уровень притязаний в планировании деятельности.

*Результаты теоретического исследования.* Рассмотрим особенности социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития в системе подготовки будущих социальных педагогов как специфическую деятельность, построенную на комплексном подходе к решению проблем каждого ребенка с учетом его интересов, потребностей. Результатом деятельности специалистов социомической сферы с данной категорией детей является интегративное личностно-деятельностное образование, обеспечивающее сбалансированное сочетание знаний, умений и сложившейся профессиональной позиции.

Перейдем к разработке программы организации социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития в подготовке будущих социальных педагогов. Внедрение данной программы происходило через использование современных эффективных форм и методов обучения в процессе социально-педагогической практики будущих социальных педагогов. Эта работа обеспечивала реализацию знаний и умений студентов по организации социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития. Для реализации разработанной программы студентам предложены методические рекомендации и консультативная помощь.

Социально-педагогическая работа с детьми с задержкой психического развития осуществлялась согласно терапевтическому методу, который применялся будущими специалистами в процессе социально-педагогической практики. Содействие улучшению состояния ребенка может быть непосредственным - через беседу с ним; лично-опосредованным - через друзей; предметно-опосредованным - через книгу или печатное слово. Изменения в состоянии ребенка стимулируют процессы формирования новых позиций в отношении к себе, окружающим и среды, а также изменение поведения в различных сферах жизни. Методы терапии основываются на двух формах работы - индивидуальной и групповой, каждая из них характеризуется определенной технологией построения взаимодействия между социальным педагогом и детьми с задержкой психического развития. Целью такого взаимодействия может быть решение любых эмоциональных проблем, обмен информацией, развитие социальных навыков, изменение ценностных ориентаций, направление социальных ориентаций в конструктивное русло. Использована индивидуальная терапия, основанная на личном контакте будущего специалиста с ребенком.

Следующий этап - выяснение и описание психологических особенностей работы с детьми данной категории. В процессе деятельности описываются положение детей в этих учреждениях и условия жизни, психологические черты и потребности, вызванные пребыванием в учреждении, проанализировано негативное влияние пребывания в заведении на дальнейшую жизнь детей. Кроме непосредственных задач будущего социального педагога при работе с этой категорией детей, много внимания следует уделять рекомендациям по оптимизации воспитательного процесса, которые могут способствовать улучшению психологического состояния детей, нормализации их психосоциального развития. Описаны общие принципы работы и конкретные советы. Рекомендации касаются как непосредственно общения с ребенком, так и организации надлежащего воспитания в условиях учреждения.

В процессе работы пришли к выводу, что среди многочисленных проблем, с которыми будущий социальный педагог сталкивается в процессе социально-педагогических практик, доминирует психологическая проблематика, что является следствием специфики пребывания ребенка в данном учреждении, которая накладывает свой отпечаток на развитие и дальнейшую судьбу ребенка. Функциями будущего социального педагога являются как коррекция уже имеющихся недостатков психологического развития, так и предотвращение формирования новых в условиях данного учреждения и создание комфортной, соответствующей психологическим потребностям ребенка среды, адекватной мотивации, модели общения с окружающими.

*Результаты практического исследования.* Анализ данных позволяет сделать вывод, что 33% детей из экспериментальной группы, и 26,4% детей из контрольной группы имеют переживания эмоционального неблагополучия, связанные с предчувствием опасности или неудачи; наблюдаются неуверенность в себе и заниженный уровень притязаний в планировании деятельности.

Средний уровень психических состояний в обеих группах составил 46,2%. Такие ученики имеют тревожность допустимого уровня, однако избегают трудностей. Для них характерно положительное отношение к школе, однако отношение к себе как к школьнику практически не сформировано.

19,8% и 26,4% оказались на высоком уровне психических состояний, что трактуется устойчивостью к неудачам, решительностью, уверенностью в себе. Отсутствует ригидность, т.е. они быстро переключаются на другие действия [2]. Исходя из анализа результатов диагностики, считаем необходимым разработать и реализовать программу по улучшению психических состояний детей с задержкой психического развития, которая позволит повысить уровень мотивации к обучению и уверенности в себе. Также будет способствовать сплочению учебных коллективов, поможет улучшить эмоциональное состояние детей с задержкой психического развития. Вышеперечисленное, однозначно, окажет положительное влияние на дальнейшее развитие личности данной категории детей.

*Сущность предлагаемой экспериментальной программы.*

На основе полученных диагностических данных разработали и апробировали экспериментальную программу, которая содержит цикл занятий, направленных на развитие психических состояний детей с задержкой психического развития.

Первым этапом явилось проведение занятия с элементами тренинга и сказкотерапии, которое имело целью повлиять на общий тонус, настроение и моторику школьников. Во время занятия дети принимали активное участие, развивали артикуляционный аппарат, внимание, память, мимику, их жесты, пантомимика становились более осознанными, разнообразными. С помощью этих упражнений научили детей распознавать и передавать такие чувства, как радость, удивление, отвращение, гнев, любопытство, страх, стыд, вина. Данная программа имеет целью улучшить координацию речи с движениями, развивать мелкую моторику рук, произвольное внимание, умение работать в группе, воспитывать настойчивость. Задачей программы было: снять психоэмоциональное напряжение, способствовать формированию быстрых и точных реакций на зрительные и слуховые раздражители, снять психоэмоциональное напряжение детского коллектива, формировать навыки адекватного поведения, т.е. социализацию ребенка через игру и создать положительный эмоциональный настрой. Для этого использован ряд упражнений:

1) «Знакомство» (сосредоточить внимание детей, настроить на совместную работу, создать приятную атмосферу) - дети становились в круг и брались за руки. Студенты обращались к каждому из детей, называя его имя. Например: «Здравствуйте, (Наташенька)». Дети повторяют каждое обращение вместе.

2) «Эмоции» (научить правильно передавать эмоции, развивать зрительное внимание) - участники брали карточки,

на которых изображена определенная эмоция. Детям предлагалось передать эти эмоции. Задача каждого - отразить мимику так, чтобы участники отгадали эмоцию, изображенную на рисунке.

3) «Щетки» (улучшить координацию речи с движениями) - будущий социальный педагог выполнял движения, произнося слова: «Этой щеткой я чищу зубы». (Имитация чистки зубов). «Этой щеткой - ботинки». (Наклоны вниз). «Этой щеткой - чищу вещи». (Наклоны в стороны). «Все три щетки мне нужны» (2 приседания).

4) «Замок» (развивать мелкую моторику рук) - студенты произносили слова и демонстрировали определенные движения. Дети повторяли движения. - На дверях висит замок (соединить пальцы обеих рук в замок). - Кто его открыть бы мог? (пальцы сцеплены в замок, руки тянутся в разные стороны). - Стук (не расцепляя пальцы, постучать ладонями друг о друга). - Покрутили (покрутить сцепленные руки в запястьях). - Потянули (пальцы сцеплены в замок, руки тянутся в разные стороны). - И открыли (расцепить пальцы).

5) Упражнение в финале. Дети становятся в круг и берутся за руки. Студенты обращаются к каждому из них, называя по имени. Например: «Будь здорова и счастлива, (Наташенька)!», «Всегда улыбайся и радуйся, (Оксанка)!», «Будь мужественным и отважным, (Александр)». Дети повторяют каждое обращение вместе.

Второй этап направлен на развитие и коррекцию произвольного и активного внимания, памяти, воображения, мелкой моторики, на развитие вербального и невербального общения, обогащения словарного запаса. Занятие включало в себя упражнения: «Слушай сигнал» (развитие активного внимания), «Отгадай предмет» (развитие мелкой моторики пальцев рук ребенка), игра - разминка «Цветок настроения» (развитие эмоциональной сферы). Дети с увлечением выполняли упражнения, были заинтересованы и активно участвовали в занятиях.

Следующим шагом программы было занятие, направленное на развитие логического и образного мышления, внимания, воображения, памяти, мелкой моторики и координации движений, формирование коммуникативных умений, навыков сотрудничества. В занятия входили упражнения: «Вспомни сказку» (развитие мышления), «Дорисуй» (развитие мелкой моторики).

Еще одно занятие цикла направлено на создание положительного эмоционального настроения, атмосферы доверия и доброжелательности, снятие эмоционального напряжения, а также развитие эмоционально-волевой сферы, «языка» телодвижений, мимики, жестов, активизацию процессов мышления, памяти, внимания, воображения. Проводились следующие упражнения: «Кто прячется в точках?» (развитие воображения), «Найди пару» (развитие словесно-логического мышления). Целью заключительного занятия была коррекция и развитие памяти, внимания, мышления, речи, мелкой моторики, развитие эмоционально-волевой и коммуникативной сферы.

Использованы следующие упражнения: «Ходим - ездим» (развитие положительных эмоций, тактильно-кинестетической чувствительности, а также формирование навыков культуры поведения), «Распределение по группам» (развитие образно-логического мышления). Во время выполнения заданий, дети находились в приподнятом настроении, с восторгом наблюдали за работой других и сами принимали активное участие.

Завершающим этапом программы была игротерапия с помощью пуговиц. Примерами являются игры, которые использовали в своей работе во время апробации программы: 1. «Аквариум» (для игры необходима миска с водой и пуговицы). Скажите ребенку: - Мы с тобой поймали две рыбы. Принесли их домой. У нас есть аквариум (покажите миску с водой), там уже живут три «рыбки» (положите в миску с водой три пуговицы). Ты хорошо запомнил нашу добычу? Сейчас мы отпустим наших «рыбок» в аквариум, закроем глаза. Сможешь, опустив руку в аквариум, узнать свою «рыбку»? А мою? Молодец! А если бы в нашем аквариуме было больше «рыбок»? Особенностью этой игры является взаимодействие с водой, что позволяет уменьшить напряжение, увеличить запас ощущений ребенка.

2. «Пуговичное ожерелье». Выложите пуговицы на стол, скажите ребенку: - Сделаем подарок нашей бабушке - белые (или другой цвет) бусы. Выбери все белые пуговицы. Возьми большую пуговицу, она будет центром ожерелья. Положи ее перед собой. Теперь выбери две пуговицы поменьше. Положи их справа и слева от центральной, а затем выбери две пуговицы еще меньше... Выкладывая пуговицы полукругом и получится ожерелье. Усложняя игру, можно нанизывать пуговицы на нить или леску. Игра закрепляет знания цвета, формы, размера и пространственных направлений. Дети переживают радость творчества: перед ними - созданный своими же руками предмет, который принес радость ближнему. Используя принцип игры «пуговичное ожерелье», можно создавать различные узоры из пуговиц, изменяя цвет, форму, размер, пространственное размещение.

3. «Пуговичное лото» (берутся две яркие иллюстрированные книги. Найдите лучшие картинки. Одну книгу следует отдать ребенку, другую оставить себе. Пуговицы поместите в мешочек). Скажите ребенку: - Начинаем играть в лото. У каждого участника есть картинка. Из мешочка достают пуговицу, предлагают назвать ее цвет, найти соответствующий на картинке и разместить пуговицу на это место. Затем те же действия повторяет другой участник. Выигрывает тот, кто первым закроет все цвета картинки пуговицами. Особенностью этой игры является то, что она имеет инструкцию и правила, которые можно изменять во время следующей игры. Так как в игре всегда бывает победитель, у ребенка вырабатывается адекватное отношение к своей и чужой победе и тем самым умение переживать поражение. Через систему игры переходим от «мануального» интеллекта к «социальному».

4. «Рыбалка». Скажите ребенку: «Мы с тобой рыбаки. Ходим на рыбалку в «пуговичное море». Наши руки помогут нам выловить рыбку-пуговку. Опустите руки в «пуговичное море» и поймай рыбку. (Пусть ребенок возьмет любую пуговицу). Какую рыбку ты поймал? Большую или маленькую? Гладкую или нет? Круглую или квадратную? Какого цвета твоя «рыбка»? Она легкая или тяжелая? Теплая или холодная? А теперь я поймаю «рыбку». Возьми мою «рыбку» в руки. Какая она? (Ребенок должен охарактеризовать «рыбку»). Теперь положим, что мы выловили в ведро. Закроем глаза. Опустите руку в ведро и найди свою «рыбку». Почему ты уверен, что это твоя рыбка? Игра развивает сенсорную и познавательную сферу. Усложняя игру, можно добавлять в ведро больше «рыбок».

В процессе игры дети раскрывались, освобождались от напряжения, чувства подавленности, так как во время игротерапии отношения с ребенком приспособлены к его возможностям, уровню психического развития. Именно это

Таблица. Сравнительная характеристика уровней психических состояний детей с задержкой психического развития на заключительном этапе эксперимента

Уровни психического состояния детей	ЭГ (15)				КГ (15)			
	констатирующий этап		заключительный этап		констатирующий этап		заключительный этап	
	К-во	%	К-во	%	К-во	%	К-во	%
Низкий	5	33%	1	6,6%	4	26,4%	3	19,9%
Средний	7	46,2%	9	59,4%	7	46,2%	8	52,8%
Высокий	3	19,8%	5	33%	4	26,4%	4	26,4%

обеспечивает положительный терапевтический эффект и всестороннее развитие ребенка.

В результате изучения психолого-педагогических характеристик детей с недостатками психофизического развития выявлено, что именно для этой категории детей значимое место занимает игровая деятельность и помогает их реабилитации и адаптации в обществе. С целью проверки успешности и целесообразности экспериментальной программы проведен контрольный тест в экспериментальной и контрольной группах. Результаты заключительного теста показали, что в экспериментальной группе по психическому состоянию детей с недостатками психофизического развития произошли изменения в положительную сторону, которые представлены в таблице и на диаграмме.

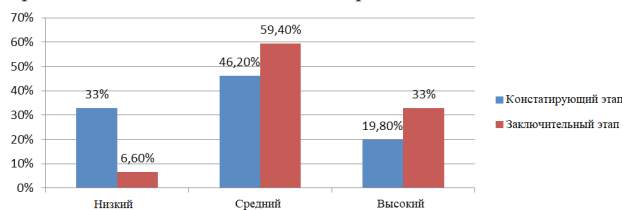


Диаграмма. Сравнительная характеристика уровней психического состояния детей с задержкой психического развития на заключительном этапе эксперимента в контрольной группе

Таблица отражает четкую разницу между показателями экспериментальной и контрольной групп по уровню психического развития детей: в экспериментальной группе на низком уровне психического развития на заключительном этапе зафиксирован 1 (6,6%) ребенок из 5 (33%), в контрольной группе - 3 (19,9%) из 4 (26,4%) детей. Дети характеризовались переживанием эмоционального неблагополучия, связанного с предчувствием опасности или неудачи. У таких детей наблюдается неуверенность в себе, заниженный уровень притязаний в планировании деятельности. На заключительном этапе было обнаружено, что из экспериментальной группы на низком уровне осталось лишь 6,6%, с контрольной - 19,9%.

Средний уровень, в свою очередь, на констатирующей этапе в обеих группах составил одинаковый процент - 46,2%, что свидетельствует о наличии тревожности допустимого уровня у таких учеников, они избегают трудностей, характеризуются положительным отношением к школе, однако отношение к себе как к школьнику, практически, не сформировано. На заключительном этапе это отношение изменилось (59,4% детей в экспериментальной и 52,8% в контрольной группах).

На высоком уровне психического состояния оказались 3 (19,8%) и 4 (26,4%) детей, что характеризуется устойчивостью к неудачам, решительностью, уверенностью в себе, отсутствием ригидности, они быстро переключаются на другие действия. Но на заключительном этапе наблюдается значительное увеличение учеников с высоким уровнем психического состояния: в экспериментальной группе - 33%, в контрольной группе - 26,4%.

#### Выводы и перспективы дальнейших исследований.

1. Особенности социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития в системе подготовки будущих социальных педагогов - специфическая деятельность, построенная на комплексном подходе к решению проблем каждого ребенка с учетом его интересов, потребностей. Результатом деятельности специалистов социометрической сферы с данной категорией детей является интегративное личностно-деятельностное образование, обеспечивающее сбалансированное сочетание знаний, умений и профессиональной позиции.

2. Разработка программы социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития осуществлялась во время социально-педагогической практики и целенаправленного руководства студентов. Внедрение данной программы происходило через использование современных эффективных форм и методов обучения. Эта деятельность обеспечивает реализацию знаний и умений студентов по организации социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития. Для реализации разработанной программы студентам предложены методические рекомендации и консультативная помощь.

3. Применение экспериментальной программы выявило высокую эффективность в работе с данной категорией детей, так как в результате проведения этой программы, в результатах экспериментальной группы произошли положительные изменения. Программа позволила повысить мотивацию к обучению и уровень уверенности в себе, обеспечила сплочение учебных коллективов и улучшение эмоционального состояния детей с задержкой психического развития, что указывает о целесообразности внедрения программы в работу с детьми с задержкой психического развития. Будущим социальным педагогам следует учитывать, что социально - педагогическая работа с детьми, имеющими задержку психического развития, требует не только высоких знаний и опыта, но и терпения, и любви к ним. Ведущим компонентом организации социально-педагогической работы специалистов с данной категорией детей является формирование индивидуальности, ее социализация с учетом потенциальных возможностей и потребностей каждого ребенка. Построение взаимосвязей ребенка с микро- и макросредой,



развитие его сохранившихся психофизических возможностей следует осуществлять путем расширения сферы общения, организации досуга, творческой и игровой деятельности, помощи в самообслуживании и организации оздоровления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь В. Интеграция детей с ограниченными психофизическими возможностями в общеобразовательных учреждениях: за и против // Дефектология. - 2003. - №3. - С.2-5.
2. Леонова И. Социально-педагогическая работа с детьми с особыми потребностями в специальной школе-интернате. ISSN 2311-5491 Научный журнал «Инновационная педагогика», ПУ «Причерноморский научно-исследовательский институт экономики и инноваций», 2018; Выпуск 7, том 2: 135-138.
3. Обуховская А. Г. Психологу о детях с особыми потребностями в общеобразовательной школе / Обуховская А., Ильяшенко Т., Жук Т. - М.: Редакция загалнопед. газет, 2012; 128 с.
4. Олейникова Н.Д., Дудченко Л.А., Кудлай С.В. Методические рекомендации по работе с детьми с особыми потребностями: Пособие для практических психологов, социальных педагогов, педагогов, родителей. – Первомайск: 2011; 136.
5. Психологическое сопровождение инклюзивного образования: [метод. рек] / автор. кол. под общ. ред. А. Г. Обуховская. - Киев: УНМЦ практической психологии и социальной работы 2017; 92.
6. Ципан И.И. Коррекционно-развивающая работа с детьми с особыми образовательными потребностями. Учебно-методическое пособие. Городищенская общеобразовательная школа I-III степеней. – Березно: 2013; 41.
7. Anderson E.M., Blitz L.V., Saastamoinen M. Exploring a school-university model for professional development with classroom staff: Teaching trauma-informed approaches. School Community Journal 2015; 25(2): 113-134.
8. Blitz L.V., Lee Y. Trauma-informed methods to enhance school-based bullying prevention initiatives: An emerging model. Journal of Aggression, Maltreatment, Trauma 2015; 24(1): 20-40.
9. Brunzell T., Stokes H., Waters L. Trauma-informed flexible learning: Classrooms that strengthen regulatory abilities. International Journal of Child, Youth and Family Studies 2016; 7(218).
10. Institute, Caroline Miller is the editorial director of the Child Mind, Miller, C. How trauma affects kids in school. Retrieved from <https://childmind.org/article>
11. Koban L., Pourtois G. Brain systems underlying the affective and social monitoring of actions: An integrative review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2014; 46(1): 71-84.
12. SEL success through effective implementation. (2014, -08-22T15:38:00+00:00). Retrieved from <http://www.cfchildren.org/blog/2014/08/sel-success-through-effectiveimplementation/>

## SUMMARY

### FEATURES OF SOCIAL AND PEDAGOGICAL WORK WITH CHILDREN WITH PSYCHOLOGICAL IMMATURITY

Leonova V., Bogdanova I.

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

The essence of the organization of social and pedagogical work with children with psychological immaturity in the

system of training of future social educators is revealed and its outcome is determined. The structural components of the criteria, indicators of the psychological condition of children with developmental delay were revealed. It is revealed that an adequate educational process is important, its functions should be as a correction of already existing disadvantages of psychological development, as well as preventing the formation of new ones in the conditions of this institution; the formation of a comfortable and appropriate psychological needs of the child environment around it; formation of attitude towards life in general: adequate motivation, models of communication with others.

The program of organization of social pedagogical work with children with psychological immaturity in the preparation of future social educators was developed and implemented, which was aimed at developing students' knowledge and skills in the field of activity and providing methodological recommendations and advisory assistance in the process of social and pedagogical practices through the use of modern effective forms and methods. The results of research of mental states of children with psychological immaturity are presented.

**Keywords:** organization of social and pedagogical work with children with psychological immaturity, children with special needs, psychological immaturity, children with peculiarities of psychophysical development.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ РАБОТЫ С ДЕТЬМИ С ЗАДЕРЖКОЙ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Леонова В.И., Богданова И.М.

*Южноукраинский национальный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, кафедра социальной педагогики, психологии и педагогических инноваций, Одесса, Украина*

В статье раскрыта сущность социально-педагогической работы с детьми с задержкой психического развития в системе подготовки будущих социальных педагогов и определены ее результаты. Выявлены структурные компоненты критериев, показатели психических состояний детей с задержкой психического развития. Установлено, что значимым является адекватный воспитательный процесс, функциями которого являются как коррекция уже имеющихся недостатков психологического развития, так и предотвращение формирования новых в условиях специализированного учреждения; создание комфортной и соответствующей психологическим потребностям ребенка среды вокруг него, а также формирование отношения к жизни в целом, адекватной мотивации, модели общения с другими. Разработана и внедрена программа организации социальной работы с детьми с задержкой психического развития в подготовке будущих социальных педагогов.

Программа позволила повысить мотивацию к обучению и уровень уверенности в себе, обеспечила сплочение учебных коллективов и улучшение эмоционального состояния детей с задержкой психического развития, предусматривает построение взаимосвязей ребенка с микро- и макросредой, развитие его сохранившихся психофизических возможностей, что следует осуществлять

через расширение сферы общения, организации досуга, творческой и игровой деятельности, помощи в самообслуживании и организации оздоровления.

რეზიუმე

სოციალურ-პედაგოგიური მუშაობის თავისებურებები ფსიქიკური განვითარების შეფერხების მქონე ბავშვებთან

ვ. ლეონოვა, ი. ბოგდანოვა

სამხრეთ უკრაინის კ. უშინსკის სახ. ეროვნული პედაგოგიური უნივერსიტეტი, სოციალური პედაგოგიის, ფსიქოლოგიისა და პედაგოგიური ინოვაციების კათედრა, ოდესა, უკრაინა

სტატიაში ახსნილია ფსიქიკური განვითარების შეფერხების მქონე ბავშვებთან სოციალურ-პედაგოგიური მუშაობის არსი მომავალი სოციალური პედაგოგების მომზადების სისტემაში და განსაზღვრულია მისი შედეგები. გამოვლენილია ფსიქიკური განვითარების შეფერხებით ბავშვებში ფსიქი-

კური მდგომარეობების სტრუქტურული კომპონენტები, კრიტერიუმები და მანვენებლები. დადგენილია, რომ მნიშვნელოვანია ადეკვატური აღმზრდელობითი პროცესი; ამ დაწესებულების პირობებში მისი ფუნქცია უნდა იყოს როგორც ფსიქოლოგიური განვითარების უკვე არსებული ხარვეზების კორექცია, ასევე, ახალთა ფორმირების თავიდან აცილება, ბავშვის ირგვლივ მისი ფსიქოლოგიური მოთხოვნილებების შესაბამისი კომფორტული გარემოს შექმნა, ცხოვრებისადმი დამოკიდებულების ფორმირება, სხვებთან ურთიერთობის ადეკვატური მოტივაციისა და მოდელის ჩამოყალიბება. შემუშავებული და დანერგილია ფსიქიკური განვითარების შეფერხების მქონე ბავშვებთან სოციალური მუშაობის ორგანიზების პროგრამა მომავალი სოციალური მუშაკების მომზადებაში. პროგრამა მიმართულია სტუდენტების ცოდნისა და უნარების განვითარებაზე და სოციალურ-პედაგოგიურ პრაქტიკაში მეთოდური რეკომენდაციებისა და საკონსულტაციო დახმარებების მიწოდებაზე თანამედროვე ეფექტური ფორმებისა და მეთოდების გამოყენებით. წარმოდგენილია ფსიქიკური განვითარების შეფერხების მქონე ბავშვების ფსიქიკური მდგომარეობების კვლევის შედეგები.

## МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭКГ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ С ЦЕЛЬЮ ПРОГНОЗА (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Буланова Н.А., <sup>1,2</sup>Иванов Г.Г.

<sup>1</sup>ФГАОВ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Научно-технологический парк биомедицины, Научно-исследовательский отдел кардиологии;

<sup>2</sup>ФГАОВ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ относится к новым технологиям получения и анализа электрического поля сердца (микроальтернация P-QRS-T) [4-7]. Известно, что ЭКГ-сигнал содержит достаточно информативные компоненты, ранее не рассматриваемые как предмет для исследования, но аналоги которых детально изучались физиками в области так называемой хаотической динамики [6]. Речь идет о небольших низкоамплитудных изменениях ЭКГ-сигнала в последовательных сокращениях, проявляющихся в незаметных случайных колебаниях линии ЭКГ на однотипных участках записи ЭКГ.

Средняя амплитуда этих колебаний незначительна, поэтому они традиционно интерпретируются как малозначимые шумовые помехи. Однако именно малые флуктуации часто несут важную диагностическую информацию, предшествующую патологии и не проявляющуюся в традиционных отклонениях ЭКГ-сигнала.

Дисперсионное картирование ЭКГ осуществляется при помощи прибора Кардивизор-06с, который является ком-

пьютерным анализатором ЭКГ, зарегистрированной в стандартных (I, II, III) и усиленных (avR, avL, avF) отведениях [4-6]. Входной ЭКГ-сигнал длительностью 30 секунд оцифровывается и выделяется примерно 15 последовательных QRST - комплексов. Выделенные комплексы синхронизируют по моменту начала и специальным образом фильтруют, в результате получают сигналы низкоамплитудных флуктуаций комплекса QRST в каждый момент времени регистрации.

ДК ЭКГ позволяет определить площади дисперсионных отклонений различных отделов сердца: площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала деполяризации правого предсердия (G1), деполяризации левого предсердия (G2), деполяризации правого желудочка (G3), деполяризации левого желудочка (G4), реполяризации правого желудочка (G5), реполяризации левого желудочка (G6), дисперсии конца деполяризации левого желудочка (G7), внутрижелудочковые блокады (G8), дисперсии начала деполяризации левого желудочка (G9). (рис.1).

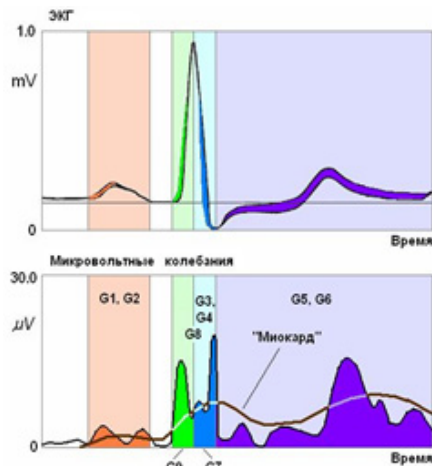


Рис. 1. Исходная ЭКГ и соответствующие ей интервалы расчета амплитуд микроколебаний ЭКГ-сигнала по группам G1-G9. «Миокард» - область анализа интегрального показателя индекс «Миокард»

Наиболее информативным показателем ДК ЭКГ считается общая площадь дисперсионных отклонений – интегральный индекс электрофизиологических изменений или микроальтераций миокарда (индекс «Миокард»), измеряемый в процентах [4-6].

Основной областью применения метода является скрининг и выделение групп пациентов, которым необходимо проведение дальнейшего комплексного обследования. Для проведения скрининга ДК ЭКГ входит в оснащение созданных и функционирующих на территории РФ центров здоровья. Метод позволяет распределить обследуемых на группы «норма» и «патология».

Наилучшее разделение групп «норма» и «патология» получены по индексу «Миокард» – площадь под ROC-кривой  $0,84 \pm 0,01$  [5]. Оптимальным порогом отсечения для разделения «нормы» и «патологии» при поведении скрининга является значение показателя индекса «Миокард» 15%, которое обеспечивало чувствительность 75,6% и специфичность 80,3%. Значения индекса «Миокард», не превышающие 15%, считаются нормальными [4-6]. Соответственно все, что выше 15% относится к «патологии», в которой отдельно выделяют диапазон значений от 16 до 20% индекса «Миокард» как пограничную, так называемую «серую зону», где располагается примерно равное количество «нормы» и «патологии».

Необходимо отметить, что специфичность и чувствительность индекса «Миокард» недостаточны для разделения сердечно-сосудистой и общей патологии. Такой вывод сделан на основании скринингового обследования 1000 лиц, в том числе условно здоровых ( $n=537$ ), пациентов с общей патологией ( $n=307$ ) – хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гломерулонефрит, сахарный диабет, цирроз печени, заболевания щитовидной железы ( $n=156$ ) и пациентов с ССП – ИБС, артериальная гипертония, пороки сердца, вегето-сосудистая дистония [5]. При попытке дифференцировать сердечно-сосудистую и общую патологию по всем параметрам ДК показатель индекса «Миокард» оказался наиболее значимым. Однако при оптимальном пороге отсечения его специфичность составила лишь 58,3% при чувствительности 68,4%, т.е. практически разделить эти группы невозможно.

Необходимо подчеркнуть, что ДК ЭКГ не является методом диагностики. У 6 из 19 пациентов с диагностированным

Индекс	Наименование	Временной интервал анализа
G1	Депольаризация правого предсердия	P зубец
G2	Депольаризация левого предсердия	P зубец
G9	Электрич. симметрия (несинхронность начала депольаризации)	~ 0...40мс QRS
G7	Симметрия депольаризации желудочков	~ 30...70мс QRS
G3	Окончание депольаризации правого желудочка	~60-90 мс QRS
G4	Окончание депольаризации левого желудочка	~60-90 мс QRS
G8	Несинхронность депольаризации ЛЖ-ПЖ	0...90 мс QRS
G5	Репольаризация правого желудочка	интервал ST-T
G6	Репольаризация левого желудочка	интервал ST-T

ным инфарктом миокарда индекс «Миокард» при поступлении в стационар составлял менее 20% [11]. При этом, у двух пациентов на ЭКГ, зарегистрированной практически одновременно с ДК ЭКГ, определялись классические признаки острой ишемии миокарда. Об отсутствии корреляции значений индекса «Миокард» и признаков ишемии на ЭКГ сообщали и другие исследователи [5,9]. Авторы заключают, что патология по данным ДК ЭКГ не является специфическим признаком ишемии, а скорее общим проявлением изменений электрофизиологических свойств миокарда, что согласуется с данными других исследователей [9]. Отсутствие корреляционной зависимости между индексом «Миокард» и возрастом, полом, уровнем общего холестерина в крови, артериального давления и частотой сердечных сокращений указывает на самостоятельное значение этого показателя [2,5,11].

Наряду с применением ДК ЭКГ в качестве скринингового метода существуют ограниченные данные о его использовании для прогнозирования летальности и смертности. В настоящем обзоре литературы рассмотрены результаты исследований, посвященных применению ДК ЭКГ, с целью прогноза летальности и смертности у больных, госпитализированных в связи с неотложными состояниями.

**Материал и методы.** Для поиска источников использованы базы данных PubMed (MEDLINE), библиотека E-library. Поиск осуществлялся по сочетанию поисковых слов «дисперсионное картирование ЭКГ» в русскоязычной базе данных. Для поиска на английском языке применялось сочетание поисковых слов «ECG dispersion mapping». В настоящем обзоре рассмотрены статьи, опубликованные на английском и русском языках. Включались рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, когортные, исследования случай-контроль и другие интервенционные и наблюдательные исследования. Рекомендации, редакционные и обзорные статьи, результаты мета-анализа, тезисы докладов из рассмотрения исключались.

Для рассмотрения в настоящем обзоре статьи должны были отвечать следующим критериям: 1. Оценивать результаты ДК ЭКГ в проспективном исследовании с целью оценки летальности или смертности. 2. Результаты ДК ЭКГ должны быть сопоставлены с исходом. 3. Период наблюдения не менее 30 дней. Статьи, посвященные разработке аппаратуры для проведения ДК ЭКГ и программного обеспе-

чения, не связанные с клиническим применением метода, не рассматривались.

Работа над настоящим обзором проводилась по следующему алгоритму: 1) Поиск источников по вышеобозначенным базам данных по ключевым словам; 2) Первичный отбор по информации из названия статьи и ключевых слов; 3) Удаление дублирующих источников; 4) Отбор статей по резюме и 5) Анализ полнотекстовых статей по вышеприведенным критериям.

**Результаты и их обсуждение.** Всего по поисковым критериям выбрано 342 статьи, из них 117 на русском и 225 на английском языках. На этапах первичного отбора по названию статьи и ключевым словам и отбора по резюме были исключены 221 статья на английском языке и 116 статей на русском языке. Пять полнотекстовых статей были проанализированы на соответствие критериям включения, четыре статьи им соответствовали и рассмотрены в настоящем обзоре.

В исследовании, посвященном прогнозированию 30-дневной летальности при поступлении в стационар, сравнивали традиционно используемые факторы риска: возраст, частота пульса, артериальное давление, сопутствующие заболевания, а также индекс «Миокард» ДК ЭКГ и три клинические шкалы для определения прогноза: The simple clinical score (SCS), Medical Admission Risk System Score (MARS) включающую пульс, артериальное давление и лабораторные показатели и шкалу, основанную только на лабораторных данных (LD) [11,15]. Шкала SCS включает оценку клинических показателей и данных ЭКГ, позволяя распределить пациентов на пять групп, в том числе очень низкого риска смерти (0-3 балла) и очень высокого риска (12 и более баллов) [10].

Госпитализированным по неотложным показаниям пациентам (n=455), в дополнение ко всем стандартным процедурам в течение 20 минут от момента поступления в стационар регистрировали ДК ЭКГ. Со второго по 29 день госпитализации произошло 16 летальных исходов, причиной которых были: инфаркт миокарда, церебральный инсульт, разрыв аневризмы аорты, остановка сердца, хроническая сердечная недостаточность, пневмония, сепсис, хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз, кишечная непроходимость.

Пациенты с летальным исходом были старше по возрасту, у них отмечалось увеличение средних значений баллов по шкалам SCS, MARS, LD, индекса «Миокард» ДК ЭКГ, количества лейкоцитов в крови относительно выживших пациентов [1].

С наибольшей статистической значимостью летальный исход в течение 30 дней от поступления в стационар предсказывали следующие критерии: диагноз мозгового инсульта при поступлении - отношение шансов (ОШ)=17,96, хи-квадрат=32,3 ( $p<0,00000001$ ), SCS  $\geq 12$  баллов - ОШ=11,54, хи-квадрат=31,86 ( $p<0,00000002$ ), LD $>0,1$  балла - ОШ=9,97, хи-квадрат=18,39 ( $p<0,00002$ ), MARS $>0,09$  баллов - ОШ=7,00, хи-квадрат=16,33 ( $p<0,00005$ ) и ИММ $>36\%$  - ОШ=5,97, хи-квадрат=14,9 ( $p<0,0001$ ).

У большинства (87%) пациентов с нормальной ЭКГ индекс «Миокард» был  $<20\%$ . Из всех больных с индексом «Миокард»  $<20\%$  (n=271) летальный исход наблюдался у 5 (1,8%). Четверо из этих пациентов умерли спустя 10 и более дней после поступления. В одном из четырех случаев больной был госпитализирован по поводу кишечной непроходимости, при поступлении ЭКГ и индекс «Миокард» были в пределах нормы, смерть наступила в результате острого инфаркта миокарда, развившегося на 11 сутки пребывания в

стационаре. Среди пациентов со значениями индекса «Миокард»  $>20\%$  (n=184) летальный исход произошел у 11 (6%).

Авторы заключают, что ДК ЭКГ является значимым предиктором летальности и может применяться для определения краткосрочного прогноза у больных с неотложными состояниями при поступлении в стационар.

По результатам трехлетнего наблюдения 166 пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, дилатационной кардиомиопатией чувствительность и специфичность прогноза летального исхода для показателя индекс «Миокард»  $>25\%$  составили 54% и 61% [7].

С целью прогнозирования смерти в течение 100 дней от поступления в стационар J. Kellett и соавт. сравнивали метод ДК ЭКГ и два разных варианта оценки стандартной ЭКГ данных: автоматическая расшифровка при помощи программного обеспечения производства Marquette и интерпретация ЭКГ специалистом по шкале, разработанной S.Y. Tan и соавторами [16]. Шкала S.Y. Tan и соавт. включает 12 видов изменений ЭКГ, каждое из которых оценивается в 1 балл: блокада правой или левой ножек пучка Гиса, патологические зубцы Q, нарушение внутрисердечного проведения, фибрилляция предсердий, патология левого предсердия, отклонение электрической оси сердца влево или вправо, гипертрофия правого или левого желудочка, депрессия сегмента ST, удлинение интервала QT [16]. С увеличением количества баллов увеличивается риск смерти в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от возраста, стандартных факторов риска и клинических данных. Автоматическая расшифровка при помощи программного обеспечения производства Marquette включала три варианта интерпретации ЭКГ: нормальная, пограничная, аномальная.

В исследование вошло 513 пациентов, в течение 100 дней после поступления в стационар умерли 33 (6,4%). Умершие пациенты были старше, у них отмечалось увеличение средних значений QT интервала и ширины комплекса QRS, индекса «Миокард», количества баллов по шкале Tan и соавт., сроков госпитализации, чаще регистрировалась депрессия сегмента ST относительно выживших пациентов.

Обнаружена линейная зависимость между смертностью в течение 100 дней и значениями индекса «Миокард» ДК ЭКГ. Метод логистической регрессии показал, что из трех сравниваемых методов только ДК ЭКГ предсказывал смертность в течение 100 дней независимо от возраста. Так как и возраст и индекс «Миокард» имели сходные ОШ – 1,10 (95% ДИ 1,05-1,14) и 1,03 (95% ДИ 1,00 – 1,05), они объединены в один показатель в виде суммы значения индекса «Миокард» и возраста больного. Этот показатель коррелировал со 100-дневной смертностью – все пациенты со значением индекс «Миокард»+возраст $<85$  были живы по окончании наблюдения.

Площадь под ROC-кривой для индекса «Миокард», автоматической расшифровки ЭКГ производства Marquette и интерпретации ЭКГ по шкале Tan и соавторов, не различались -0,725 (SE 0,051), 0,636 (SE 0,054), 0,681 (SE 0,053) соответственно, однако для индекса «Миокард»+возраст этот показатель составил 0,807 (SE 0,047) и превысил площадь под ROC-кривой для метода автоматической расшифровки ЭКГ ( $p<0,015$ ).

Вышеприведенные данные позволяют заключить, что дискриминационная способность, т.е. способность разграничивать пациентов на группы в соответствии с риском наступления смерти, показателя индекс «Миокард» не уступает таковой для ЭКГ, автоматически расшифрованной при



помощи программного обеспечения, разработанного производителем, а дискриминационная способность комбинации индекса «Миокард» и возраста – даже превышает ее.

Для изучения возможностей длительного прогноза наступления смерти, 450 пациентов, участвовавших в вышеупомянутой работе J. Kellett и соавт. [11] были прослежены в течение года после госпитализации в стационар [12]. По окончании годичного наблюдения зарегистрировано 74 (16,3%) случая смерти. Большинство умерших пациентов были старше по возрасту – 69 (23,8%) из 244 пациентов старше 68 лет умерли в течение года после выписки из стационара.

Оценка по шкале SCS составила  $\geq 5$  (соответствует группам среднего, высокого и очень высокого риска смерти) у всех умерших, за исключением 7 пациентов. Из этих 7 пациентов с  $SCS \leq 4$  четверо страдали онкологическими заболеваниями, один – печеночной недостаточностью и двое – хронической сердечной недостаточностью, при этом индекс «Миокард» у последних пациентов значительно превышал нормальные значения – 40% и 50%.

Все пациенты с индексом «Миокард»  $< 10\%$  и 90% пациентов с его значениями от 10% до 20% были живы спустя год после выписки из стационара, тогда как 40% из тех, у кого индекс «Миокард» составлял  $\geq 50\%$ , умерли.

Показателями идентифицирующими пациентов с высокой вероятностью смерти в течение года были: оценка по шкале  $SCS \geq 12$  (ОШ-16,1, хи-квадрат-79,09,  $p < 0,0001$ ), индекс «Миокард»+возраст  $> 104$  (ОШ-9,4, хи-квадрат-73,50,  $p < 0,00001$ ), предшествующее госпитализации заболевание, из-за которого пациент вынужден проводить в постели более 50% дневного времени (ОШ-8,7, хи-квадрат-61,00,  $p < 0,00001$ ), возраст старше 68 лет (ОШ-14,3, хи-квадрат-46,73,  $p < 0,00001$ ), неспособность стоять без посторонней помощи (ОШ-5,4, хи-квадрат-38,72,  $p < 0,00001$ ), диагноз онкологического заболевания при выписке (ОШ-17,0, хи-квадрат-34,86,  $p < 0,00001$ ), индекс «Миокард»  $\geq 24$  (ОШ-4,0, хи-квадрат-28,00,  $p < 0,00001$ ).

С наибольшим отношением шансов смертность в течение года предсказывает количество баллов по шкале  $SCS \geq 12$  – ОШ 16,1, хи-квадрат 79,09 ( $p < 0,0001$ ). При этом площадь под ROC-кривой для показателя индекс «Миокард»+ возраст  $> 104$  как предиктора годичной смертности равна 0,79 (95%ДИ 0,72-0,85) и является сопоставимой с площадью под ROC-кривой для шкалы SCS (0,82, 95%ДИ 0,76-0,88). Показатель индекс «Миокард»+ возраст  $> 104$  идентифицировал 69% смертей и 43% из 119 пациентов с его значениями  $> 104$  умерли в течение года (ОШ 9,4, хи-квадрат 73,50,  $p < 0,0001$ ). Квартили этого показателя разграничивали пациентов с очень низким (3%) риском смерти в течение года (индекс «Миокард» + возраст  $> 74$ ), низким (7%) при значении индекс «Миокард»+возраст от  $\geq 74 < 91$ , средний (15%)  $\geq 91 < 106$  от пациентов с высоким (41%) риском смерти в течение года (индекс «Миокард» + возраст  $\geq 106$ ).

Таким образом, исследование показало, что для длительного прогноза более значимым является показатель, объединяющий индекс «Миокард» и возраст больного, который по своей прогностической значимости сопоставим с оценкой по шкале SCS.

Госпитализация – значимое событие в жизни пациента, как правило вызванное неотложным состоянием в результате нового заболевания или обострением течения уже имеющегося.

Одним из подходов, направленных на более точную оценку развития заболевания и эффективное использование лечебных ресурсов [1,3] стационара, может быть применение общих шкал прогноза летальности для всех больных при поступлении в приемное отделение, чтобы оценить вероятность ухудшения в состоянии и смерти в течение настоящей госпитализации.

Для оценки прогноза при поступлении в стационар у пациентов с любым диагнозом разработаны и валидизированы шкалы SCS и The modified early warning score (MEWS) [10,14].

MEWS основана на клинических данных – систолическом АД, ЧСС, ЧД, температуре тела и оценке неврологического статуса. Значение  $\geq 5$  баллов по этой шкале связано с увеличением риска смерти (ОШ 5,4, 95% ДИ 2,8-10,7) и перевода в отделение интенсивной терапии (ОШ 10,9, 95%ДИ 2,2-55,6) в течение 60 дней от поступления в стационар.

Шкала SCS разработана на основе анализа предполагаемых факторов риска смерти по данным 6736 пациентов и включает клинические показатели и данные ЭКГ пациентов, позволяя распределить всех поступивших на пять групп, в том числе очень низкого риска смерти (0-3 балла) и очень высокого риска (12 и более баллов) [10]. Шкала валидизирована на когорте из 3228 пациентов, ее дискриминационная способность в оценке летальности с первого по 30-й день от поступления в стационар, изученная методом ROC-анализа, продемонстрировала, что величина площади под ROC-кривой составляет 85-90%.

Общая шкала прогноза летальности при поступлении в стационар должна быть простой и удобной в применении, основываться на данных, для получения которых не требуется много времени, специальных знаний и дополнительных исследований. Сбор данных оптимально проводить среднему медицинскому персоналу в течение первых 15-20 минут после поступления в стационар. Компоненты SCS отвечают этим требованиям за исключением ЭКГ, для расшифровки которой необходимо время и участие врача-специалиста.

Возможной альтернативой ЭКГ для применения в шкалах прогноза может быть ДК ЭКГ, которое отражает изменение электрофизиологического состояния миокарда, быстро регистрируется и не требует специальных знаний для интерпретации результата.

Результаты вышеприведенных исследований свидетельствуют, что показатель ДК ЭКГ индекс «Миокард» может применяться как предиктор для краткосрочного прогноза летальности в стационаре [11]. Для среднесрочного прогноза более значимым является показатель, объединяющий индекс «Миокард» и возраст больного, по своей прогностической значимости сопоставимый с оценкой по шкале SCS [12].

Еще один способ избежать временных затрат на расшифровку ЭКГ – применение специального программного обеспечения для автоматической интерпретации ЭКГ, разработанной производителями.

Дискриминационная способность индекса «Миокард» не уступает таковой для ЭКГ, автоматически расшифрованной при помощи программного обеспечения, разработанного производителем, а дискриминационная способность комбинации индекса «Миокард» и возраста даже превышает ее [13].

Таким образом, показатель ДК ЭКГ индекс «Миокард» может применяться как предиктор для краткосрочного прогноза летальности в стационаре. Для среднесрочного прогноза более значимым является показатель, объединяющий индекс «Миокард» и возраст больного. Для уточнения зна-

чения метода ДК ЭКГ для долгосрочного прогноза летальности и смертности у больных с неотложными состояниями, а также разработки конкретных критериев прогноза необходимы дальнейшие исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):84-93.
2. Иванов Г.Г., Буланова Н.А., Николаева М.В., Щелькалина С.П., Николаев Д.В., Халаби Г. Индекс микроальтернаций «Миокард»: влияние пола, возраста и частота нормальных значений при скрининговых обследованиях населения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(4):589-593.
3. Потанина О.К., Дорфман А.Г., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В., Петрова М.В. Опыт использования зарубежных нозо-неспецифичных прогностических шкал у больных хирургического и онкологического профиля. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011;11(3):74-85.
4. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А. Определение порогов нормы и патологии при скрининговом обследовании населения методом дисперсионного картирования ЭКГ. Функциональная диагностика. 2008;3:38:3-8.
5. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Блинова Е.В., Кожемякина Е.Ш., Соболев А.В., Бритов А.Н. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9;3:98-105.
6. Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. Метод дисперсионного картирования ЭКГ. Биофизические основы метода дисперсионного картирования. // Новые методы электрокардиографии / Под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. - М.: Техносфера, 2007. С.369-425.
7. Халаби Г., Чуйко Н.А., Дворников В.Е., Александрова М.Р., Политидис Р.Р., Иванов Г.Г., Буланова Н.А., Востриков В.А. Анализ отдаленного прогноза показателей дисперсионного картирования у больных с кардиальной патологией. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015; 4: 40-48.
8. Халаби Г., Буланова Н.А., Александрова С.Г., Иванов Г.Г., Александрова М.Р. Сезонные колебания микроальтернаций Т-зубца у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Медицинские новости Грузии. 2018;278:80-87.
9. Cruz-Gonzalez I., DeJoseph-Gauthier D., Chia S. et al. Non-invasive assessment of myocardial ischemia by using low amplitude oscillations of the conventional ECG signals (ECG dispersion mapping) during percutaneous coronary intervention. Acta Cardiol. 2009;64:1:11-15.
10. Kellett J., Deane B. The Simple Clinical Score predicts mortality for 30 days after admission to an acute medical unit. QJM. 2006;99(11):771-781.
11. Kellett J., Rasool S. The prediction of the in-hospital mortality of acutely ill medical patients by electrocardiogram (ECG) dispersion mapping compared with established risk factors and predictive scores--a pilot study. Eur J Intern Med. 2011;22:4:394-398.
12. Kellett J., Emmanuel A., Rasool S. ECG dispersion mapping predicts clinical deterioration, measured by increase in the Simple Clinical Score. Acute Med. 2012;11:1. P.8-12.
13. Kellett J., Clifford M. The prediction of death up to 100 days after admission to hospital for acute medical illness - the com-

parison of two ECG interpretation methods with ECG-dispersion mapping. Acute Med. 2015;14:4.151-158.

14. Subbe CP, Kruger M., Rutherford P., Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. QJM. 2001;94(10):521-526.
15. Silke B., Kellett J., Rooney T., Bennett K., O'Riordan D. An improved medical admissions risk system using multivariable fractional polynomial logistic regression modelling. QJM. 2010; 103(1):23-32.
16. Tan SY., Sungar GW., Myers J., Sandri M., Froelicher V. A simplified clinical electrocardiogram score for the prediction of cardiovascular mortality. Clin Cardiol. 2009;32(2):82-86.

## SUMMARY

### ECG DISPERSION MAPPING: ABILITY TO PREDICT THE PATIENTS' PROGNOSIS (REVIEW)

<sup>1</sup>Bulanova N., <sup>1,2</sup>Ivanov G.

<sup>1</sup>Sechenov University, Moscow; <sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ECG dispersion mapping (DM) refers to new technologies for the production and analysis of the electric field of the heart. The main area of application of the method is screening and selection of groups of patients who need further comprehensive examination. There is limited data on its use to predict mortality.

The purpose of this review was to analyze studies on the application of the method for the prediction of mortality in patients hospitalized due to emergency conditions.

We searched PubMed (MEDLINE) database and e-library by search words "dispersion ECG mapping" and their translation into English. Selected articles evaluating the results of DM ECG in a prospective study of mortality. A total of 342 articles were selected according to the search criteria. At the initial selection stages, 337 were excluded. Five full-text articles have been reviewed for inclusion, four have been accepted and included in this review.

DM ECG Index "Myocardium" can be used as a predictor for short-term prognosis of inpatient mortality. For the medium-term prognosis combination of the index "Myocardium" and the age of the patient is more important. Further studies are needed to clarify the value of DM ECG for long-term prognosis.

**Keywords:** ECG dispersion mapping, prediction of mortality.

## РЕЗЮМЕ

### МЕТОД ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭКГ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИКЕ С ЦЕЛЮ ПРОГНОЗА (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Буланова Н.А., <sup>1,2</sup>Иванов Г.Г.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Научно-технологический парк биомедицины, Научно-исследовательский отдел кардиологии; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ относится к новым технологиям получения и анализа электрического поля сердца. Основной областью применения метода

является скрининг и выделение групп пациентов, которым необходимо дальнейшее комплексное обследование. Существуют ограниченные данные о его использовании для прогнозирования летальности и смертности. Целью настоящего обзора литературы являлся анализ исследований, посвященных применению метода для прогноза летальности и смертности у больных, госпитализированных в связи с неотложными состояниями.

Поиск источников проводился по базам данных PubMed (MEDLINE), библиотека E-library по поисковым словам «дисперсионное картирование ЭКГ» и их переводу на английский язык. Отобраны статьи, оценивающие результаты

ДК ЭКГ в проспективном исследовании летальности или смертности. Всего по поисковым критериям было выбрано 342 статьи. На этапах первичного отбора были исключены 337. Пять полнотекстовых статей были проанализированы на соответствие критериям включения, четыре статьи им соответствовали и рассмотрены в настоящем обзоре.

Показатель ДК ЭКГ индекс «Миокард» может применяться как предиктор для краткосрочного прогноза летальности в стационаре. Для среднесрочного прогноза более значимым является показатель, объединяющий индекс «Миокард» и возраст больного. Для уточнения значения ДК ЭКГ для длительного прогноза необходимы дальнейшие исследования.

### რეზიუმე

ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირების მეთოდი: კლინიკაში პროგნოზული მიზნით გამოყენების შესაძლებლობები (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>ნ. ბულანოვა, <sup>2</sup>გ. ივანოვი

<sup>1</sup>მოსკოვის ი. სენენოვის სახელობის პირველი სამედიცინო უნივერსიტეტი,

ბიომედიცინის სამეცნიერო-ტექნოლოგიური პარკი, კარდიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი განყოფილება;

<sup>2</sup>რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი,

ჰოსპიტალური თერაპიის კათედრა კლინიკური ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის კურსით, მოსკოვი, რუსეთი

ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირების მეთოდი გულის ელექტრული ველის რეგისტრაციის და ანალიზის ახალ ტექნოლოგიათა რიგს მიეკუთვნება. ამ მეთოდის გამოყენების ძირითად სფეროს წარმოადგენს იმ პაციენტების სკრინინგი და გამოყოფა, რომელთაც შემდგომი კომპლექსური კვლევა ესაჭიროება. ლეტალობის პროგნოზირებისათვის მისი გამოყენების მონაცემები შეზღუდული რაოდენობითაა.

ლიტერატურის შემოთავაზებული მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენდა იმ კვლევების ანალიზი, რომელიც ეძღვნება ამ მეთოდის გამოყენებას გადაუდებელი მდგომარეობების გამო ჰოსპიტალიზებული ავადმყოფების ლეტალობის და/ან სიკვდილობის პროგნოზისათვის. წყაროების ძიება ჩატარდა PubMed (MEDLINE)-ის მონაცემთა ბაზებში ასევე, E-library-ში საძიებო სიტყვებით "ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირება" და მათი ინგლისურენოვანი თარგმანით. შერჩეულია სტატიები, სადაც ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირების შედეგე-

ბი შეფასებულია ლეტალობის და/ან სიკვდილობის პროსპექტულ კვლევაში. საძიებო კრიტერიუმების მიხედვით შერჩეულია 342 სტატია. პირველადი გადარჩევის ეტაპზე გამოირიცხა 337 სტატია. ხუთი სრულტექსტოვანი სტატია გაანალიზებულია ჩართვის კრიტერიუმებთან შესაბამისობის თვალსაზრისით. აღნიშნულ კრიტერიუმებს შეესაბამებოდა ოთხი სტატია და ისინი გაანალიზებულია წინამდებარე მიმოხილვაში.

ჩატარებული ანალიზის შედეგად ავტორების მიერ დადგენილია, რომ ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირების ინდექსი "მიოკარდიუმი" შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც სტაციონარში ლეტალობის მოკვლევიანი პროგნოზის პრედიქტორი. საშუალოვადიანი პროგნოზისათვის უფრო მნიშვნელოვანია "მიოკარდიუმი"-ს ინდექსის და ავადმყოფის ასაკის გამაერთიანებელი მანუვრები. ელექტროკარდიოგრამის დისპერსიული კარტირების გრძელვადიანი პროგნოზული ღირებულების დაზუსტება შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

## FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ELDERLY PERSONS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Khomenko L., Vnukova A., Dvoishkina Y.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Therapy, Rheumatology and Clinical Pharmacology, Ukraine

It is well known that population ageing is one of the main demographic indicators of societal structure [10]. According to statistics, the number of older persons around the world steadily grows up [22,25]. WHO data show that the prevalence of people aged 60 and older makes 11.8%-21.9% in the United States, United Kingdom and European countries. WHO estimations show that the prevalence of older persons worldwide will

double from 11% to 22% between 2000 and 2050 [13,26]. In absolute numbers, the population size aged 60 or older will increase from 605 million up to 2 billion people. The prevalence of older persons in the Netherlands currently makes 14.6% of overall population [3].

More than 90% of older adults suffer from internal diseases [15]. As of now, the elderly patients problem is comorbidity —

concurrent presence of different diseases, which can mutually influence each other [14,23]. The presence of several chronic diseases makes it more difficult to diagnose and choose treatment tactics, as well as affects patient's health [16]. The research of socially important diseases, such as coronary artery disease (CAD) and gastroesophageal reflux disease (GERD), is increasingly relevant today [20]. Number of people concurrently affected by CAD and GERD increases every year. About 40% of people with CAD have gastroesophageal zone disorders, and 62.7% of people with gastroenteric pathology suffer from concomitant cardiovascular diseases (CVD) [19]. CAD and GERD combination is characterised by mutually aggravating influence and frequent atypical symptoms of each disease [5]. About a third of older adults visits to a doctor are related to CVD, of which CAD has the leading role [21]. Ageing is followed by atrophic changes decreasing adaptive capability and causing development of pathological changes in different organs and tissues, including digestive system. GERD is one of the most common digestive tract diseases in older adults [4].

Development of this combined pathology is caused by a number of mechanisms: On the one hand, shared innervation of heart and oesophagus, causing similarity in CAD and GERD chest pain presentation, as well as irregular heart rate, which can provoke an ischemic episode [8,18]. On the other hand, it has been shown that GERD symptoms development is caused by taking aspirin, calcium channel blockers, nitrates widely used in CAD management but also contributing to decreasing of cardiac sphincter pressure, one of the leading mechanisms in GERD development [7,11,12]. Due to age-related changes, connective tissue weakens, muscle mass is decreased, and adipose tissue is increased, which then causes lower oesophageal sphincter (LES) incompetence with further disorder of anti-reflux barrier between oesophagus and stomach, increasing the duration of oesophageal mucosa (EM) exposure to gastric acid and damaging it afterwards [2,17]. In old age, anti-reflux oesophageal defence is decreased due to declining in overall saliva amount, as well as lower levels of bicarbonates in it, endothelial dysfunction, and a blood flow volume decrease [1,24]. Taking into account that endothelial dysfunction has a leading role in CAD pathogenesis, while normal functioning is important in maintaining oesophageal tissue resistance and its capacity to neutralise the acidic reflux [6,9,27], the goal of our research is studying the role of endothelial dysfunction in GERD development mechanisms in elderly people with CAD.

**Material and methods.** We assigned patients into two groups for the trial. The first group consisted of 40 people (25 males and 15 females) aged 60 to 75 with CAD Grade II-III stable angina pectoris with concurrent nonerosive GERD. CAD was diagnosed according to ICD-10, Unified clinical protocol for primary, secondary and tertiary care "Stable ischemic heart disease", 2013 European Society of Cardiology guidelines on the management of stable coronary artery disease, and GERD, according to ICD10 and recommendations of Montreal Consensus (2006). Patients with other concomitant pathologies, in particular, insulin resistance, diabetes mellitus, COPD, acute myocardial infarction and postinfarction cardiosclerosis, severe heart rhythm disorders, autoimmune and oncological diseases were excluded. The second group included 25 people (15 males and 10 females) aged 61 to 74 with nonerosive GERD without any other concomitant pathology. Control group included 20 healthy people of the same age and gender. During the trial, people with GERD were examined at clinical bases of therapy, rheumatology, and clinical pharmacology departments of

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education as well as at European Radiological Centre (Hemo Medika Kharkov). The trial was approved by the decision of Institutional Ethics Committee of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education and clinical bases. All subjects of the trial gave written informed consent. Particular attention was paid to medical history in order to detect classic and extraesophageal (above all, cardiac) symptoms of GERD. State of endothelial dysfunction was evaluated by measuring levels of stable nitrous oxide (NO) metabolites: NO<sub>2</sub> blood levels and NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> blood levels using the Griess-Ilosvay spectrographic method and endothelin-1 (ET-1) levels measured by enzyme-linked immunosorbent assay using standard ET-1 assay reagent kit ELISA SYSTEM produced by Amersham Pharmacia Biotech (the United Kingdom). State of regional blood flow was evaluated by measuring blood flow speed and celiac trunk diameter using colour Doppler imaging performed with MyLab 25 ultrasound system produced by Esaote (Italy). Gastric acid harshness was evaluated by monitoring pH levels in stomach corpus and antrum, performed with IZHk2 device (Ukraine). Patients life quality was evaluated using SF-36 Health Survey that evaluates physical health: physical functioning, physical role functioning, bodily pain, general health perceptions; as well as mental health: emotional role functioning, vitality, mental health, and social role functioning. Statistical treatment was performed with variation and nonparametric biomedical statistics using Excel for Windows, Statistica 6.0 and SPSS Statistics statistical software. Arithmetic mean and standard mean error for the dependent variable, as well as significance value (p) of difference between groups were calculated. The correlation was measured with a correlation coefficient (r).

**Results and their discussion.** In clinical presentation, 98% of patients with isolated GERD frequently had pronounced GERD symptoms along with chest pain (98%) with radiation to the left arm (65%), neck (10%) and back (20%), characterised by gripping (82%) or burning (78%) sensation along with shortness of breath (97%). Particularly, most of them (98%) also complained about pronounced heartburn (98%), dysphagia, especially right after meal (98%), exacerbating in the prone position (95%) or when leaning forward (87%). At the same time, people with CAD with concomitant GERD cardiac symptoms were as frequent, albeit less pronounced (p>0.05). These patients complained about chest pain (96%) with radiation to the left arm (62%), neck (4%) and back (16%), characterised by gripping (68%) or burning (45%) as well as shortness of breath (82%). Furthermore, people with CAD with concomitant GERD did not complain about heartburn and dysphagia (the most common symptoms of GERD). Levels of stable NO metabolites in people with CAD with concomitant GERD: NO<sub>2</sub> — 1.29±0.17 µmol/l, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> — 18.98±2.35 µmol/l (normal range: NO<sub>2</sub> — 2.8±0.22 µmol/l, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> — 31.50±3.05 µmol/l). At the same time, in people with isolated GERD, measured levels of NO<sub>2</sub> were 1.87±0.20 µmol/l, and NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> — 26.41±9.54 µmol/l on average. It was found after ET-1 level measuring that first group subjects' ET-1 levels showed a statistically significant increase up to 8.6±0.49 pmol/l (normal range 1.92±0.23 pmol/l), while second group subjects' ET-1 levels, up to 4.4±0.26 pmol/l. Thus, people with CAD with concomitant GERD had a statistically significant (p<0.001) decrease of stable NO metabolite levels and an increase of ET-1 levels compared both to control group subjects and people with isolated GERD. The latter group also showed a statistically significant decrease of stable NO metabolite levels and an increase of ET-1 levels, yet statistically significantly less pronounced than in first group subjects. Noticeably,



Table. Mean levels of stable NO metabolites and endothelin1 in people with CAD with concomitant GERD, people with isolated GERD, and control group subjects

Levels	Normal range	CAD + GERD	Isolated GERD	Control group
NO <sub>2</sub>	2.8±0.22 µmol/l	1.29±0.17 µmol/l*	1.87±0.20 µmol/l	2.7±0.31 µmol/l
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub>	31.50±3.05 µmol/l	18.98±2.35µmol/l*	26.41±9.54 µmol/l	31.75±2.95µmol/l
ET-1	1.92±0.23 pmol/l	8,6±0.49 pmol/l*	4.4±0.26 pmol/l	1.89±0.25 pmol/l

\*-  $p < 0.001$  statistically significant

an increase of ET1 levels in second group subjects was more pronounced than the increase in stable NO metabolite levels, while first group indicators changed concurrently (Table).

After celiac trunk regional blood flow measurement, it was established that people with CAD with concomitant GERD had statistically significant artery diameter reduction with mean diameter 0.6±1.0 cm (normal range — 0.99±0.14 cm) and blood flow speed decreased to 7.5±0.5 cm/s (normal range — 14.4±0.9 cm/c). People with isolated GERD had levels of 0.82±0.11 cm/s and 9.9±0.7 cm/s, respectively. In control group artery diameter was 0.98±0.17 cm and blood flow speed 14.5±0.78 cm/c. Thus, people with CAD with concomitant GERD had celiac trunk diameter reduction at the forefront with regional blood flow decrease being somewhat less pronounced, while measurements of celiac trunk diameter and regional blood flow in people with isolated GERD, although indicating a statistically significant decrease compared to control group subjects, were not as strongly decreased compared to measurements in first group subjects. At the same time, it was established that endothelial system dysfunction in people with isolated GERD was accompanied by more severe increase in gastric acid harshness both in stomach corpus (up to 0.82±0.08 compared to 1.43±0.1 in people with CAD with concomitant GERD, with normal range (1.61±0.04)), and in stomach antrum (up to 4.8±0.8 compared to 6.4±0.08 in people with CAD with concomitant GERD, with normal range 7.2±0.11). Thus, gastric acid harshness in both stomach corpus and antrum was statistically significantly more pronounced in second group subjects compared to both first group and control group subjects. Examination of quality of life indicators showed a statistically significant decrease of quality of life indicators in all SF36 scales in both first and second group subjects compared to control group subjects ( $p < 0.001$ ). People with CAD with concomitant GERD had a significant score decrease in general health perceptions and social role functioning, which were 43.2±4.4 and 51.4±4.5, respectively (normal range — 77.8±5.1 and 85.3±4.6, respectively), while people with isolated GERD had scores of 54.9±3.8, 67.5± 3.4, 65.6±3.7, respectively. Thus, in these scales, scores of second group subjects were statistically significantly higher than ones of first group subjects, although statistically significantly lower than control group subjects' scores. At the same time, scores in bodily pain, physical role functioning, and physical functioning were statistically significantly lower in second group subjects (35.8±3.2, 33.9±2.6, respectively) compared both to control group subjects (75.7±4.2, 73.8±3.2, respectively) and first group subjects (48.2±4.3, 49.6±3.5, respectively). During the trial, a strong correlation between the decrease of quality of life indicators, the increase in ET1 levels, the decrease in regional blood flow measurements, and the gastric acid pH levels decrease was established both in people with CAD with concomitant GERD ( $r=0.76$ ) and in people with isolated GERD ( $r=0.70$ ).

**Conclusion.** The results of our study show that endothelial dysfunction is among the most important elements in development of motor-evacuation disorders and it manifests itself

as a statistically significant decrease in stable NO metabolite levels and an increase in endothelin1 levels, disturbance of celiac trunk regional blood flow, causing a decrease in oesophageal tissue resistance, leading to lower oesophageal sphincter dysfunction. Stress in people with isolated GERD, caused by a decrease in quality of life indicators, leads to increasing in hydrochloric acid production and levels of endothelin1. These changes lead to poorer measurements of regional blood flow, causing hypoxia, reduced peristalsis and reduced thoracic oesophageal tonus, and increased hydrochloric acid production. From the data we can say that endothelial dysfunction is one of the leading mechanisms of GERD development in people with CAD with concomitant GERD, while in people with isolated GERD, endothelial dysfunction is secondary, exacerbating the disease presentation. Furthermore, people with combined pathology have a decreased oesophagogastric junction anti-reflux barrier function, while people with isolated GERD without concomitant pathology have increased reflux harshness. The evidence shows that different approach in treatment of these groups of patients is necessary, taking into account characteristics and role of endothelial dysfunction.

## REFERENCES

1. Akyüz F, Yankoglu A, Ermis F. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: An esophageal impedance-pH study // World J Gastroenterol. 2015; 21(10): 3030-3034.
2. Bašić Marković N, Marković R, Diminić-Lisica I, Radošević Quadranti N. Gastroezofagealna refluksna bolest - bolest s mnogo lica // Acta medica Croatica. 2016;69(4):279-285.
3. Demographic Change in the Netherlands: Strategies for resilient labour markets. The Netherlands: OECD; 2013.
4. Denisova OA, Livzan MA, and Denisov AP. Modern understanding of risk factors and mechanisms of formation of gastroesophageal reflux disease in elderly patients // Medical Council. 2016; 5: 158-160.
5. Drozd V.Yu., Mandrik O.E., Dmitrishin V.M. Main aspects of the cross course of chronic forms of coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease: review. // Medicus International medical scientific journal. 2015; 1(1):20-23.
6. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. European heart journal. 2012; 33 (7): 829 - 837.
7. Frootan M., Choobtashani S., Azargashb E. et al. Non-erosive reflux disease compared with erosive esophagitis with regards to acid reflux and symptom patterns // Turk J Gastroenterol. 2011; 20: 464 – 471.
8. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 824–833.
9. Iijima K., Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum // Journal of gastroenterology and hepatology. 2014; 29 (5): 898 - 905.

10. Kropf NP, Cummings SM. Introduction to the Aging Population. Oxford Scholarship Online. 2017.
11. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis // *Int J Cardiol.* 2013; 167(3): 965 - 974.
12. Moayyedi P, Talley N. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease – Authors’ reply // *The Lancet.* 2006;368(9540):986-987.
13. Multisectoral action for a life course approach to healthy ageing: draft global strategy and plan of action on ageing and health: report by the Secretariat. World Health Organization. World Health Assembly, 69; 2016.
14. N.A. Myrzabayeva, S.G. Sadykova, G.R. Adilzhan, G.M. Gulamova. Features of clinical manifestations and drug therapy of coronary heart disease on the background of gastroesophageal reflux disease in the elderly // *Vestnik KazNMU.* 2016;1:243-246.
15. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis // *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2016;67:130–8.
16. Oparin Anatoliyovych A, Beziazychna Vasylivna N. Mechanizmi za realizaciju psihosomatskih poremećaja kod gastroezofagealne refluksne bolesti s komorbidnom opstruktivnom bolešću pluća // *Medica Jadertina.* 2016. 46(3-4):125-126.
17. Oparin A, Vnukova A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease // *Acta clinica Croatica.* 2017. 56(4):635-639.
18. Philip O. Katz, Lauren B. Gerson and Marcelo F. Vela. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328.
19. Pulanić R. Gastroezofagealna refluksna bolest. *Medicus.* 2006; 15(1\_Gastroenterologija):25-37.
20. Šimunić M, Meštrović A. Debljina i GERB // *Medicus.* 2018; 27:15-20.
21. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure // *Heart failure clinics.* 2012;8(1):143-164.
22. United Nations. World Population Ageing 2015 [Internet]. New York: Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2015. Report No.: ST/ESA/SER.A/390
23. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, Reddy A, Dasgupta S. Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index: Clinical and Endoscopic Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 2017;11(4):OC01-OC04.
24. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EHC. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update // *Acta Physiologica.* 2016;219(1):22–96.
25. WHO global report on falls prevention in older age. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.
26. World report on ageing and health: summary. Geneva: WHO; 2015.
27. Yepuri G. et al. Endothelial dysfunction, a major event in atherosclerosis: PPIs impair endothelial function through activation of PAI-1 // *Atherosclerosis.* 2015; 241(1): 5.

## SUMMARY

### FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ELDERLY PERSONS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CONCOMITANT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Khomenko L., Vnukova A., Dvoishkina Y.**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Therapy, Rheumatology and Clinical Pharmacology, Ukraine*

The elderly patients problem is comorbidity — concurrent presence of different diseases. Coronary artery disease (CAD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) are one of the most common diseases worldwide that in a considerable percentage of cases occur together. The aim of our study was to investigate features of endothelial dysfunction in old people with CAD and concomitant GERD.

Endothelial dysfunction manifests itself as a decrease in stable nitric oxide metabolite levels and an increase in endothelin-1

levels, disturbance of celiac trunk regional blood flow, causing a decrease in oesophageal tissue resistance, leading to lower oesophageal sphincter dysfunction.

Endothelial dysfunction is one of the leading mechanisms of GERD development in people with CAD, while in people with isolated GERD, endothelial dysfunction is secondary, exacerbating the disease presentation.

**Keywords:** coronary artery disease; gastroesophageal reflux disease; endothelial dysfunction; endothelin-1; nitric oxide metabolites.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛУКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

**Хоменко Л.А., Внукова А.С., Двоишкіна Ю.И.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии, ревматологии и клинической фармакологии, Украина*

На сегодняшний день проблемой пожилого пациента является коморбидность – сочетанное течение различных заболеваний. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) являются наиболее распространенными заболеваниями, которые в значитель-

ном проценте случаев протекают сочетанно. Целью исследования явилось определение особенностей эндотелиальной дисфункции у пожилых лиц с ишемической болезнью сердца и сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Эндотелиальная дисфункция проявляется снижением уровней метаболитов оксида азота и увеличением уровня эндотелина-1, нарушением регионарного кровотока в чревном стволе, вызывающее снижение сопротивляемости тканей пищевода, что приводит к дисфункции нижнего пищеводного сфинктера.

Эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих механизмов развития ГЭРБ у больных ИБС, тогда как у пациентов с изолированной ГЭРБ эндотелиальная дисфункция является вторичной и усугубляет течение болезни.

რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქციის თავისებურება გულის იშემიური დაავადებით და თანმხლები გასტროეზოფაგული რეფლუქსით ხანდაზმული ასაკის პირებში

ლ. ხომენკო, ა. ვნუკოვო, ი. დვოიაშკინა

ხარკოვის დიპლომისშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, თერაპიის, რევმატოლოგიისა და კლინიკური ფარმაკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

დღევანდელ დღეს ხანდაზმული პაციენტის პრობ-

ლემას წარმოადგენს კომარბიდულობა - სხვადასხვა დაავადებათა კომბინირებული მიმდინარეობა. გულის იშემიური დაავადება (გიდ) და გასტროეზოფაგული რეფლუქსური დაავადება (გერდ) წარმოადგენენ ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ დაავადებებს მსოფლიოში, რომლებიც შემთხვევათა მნიშვნელოვან პროცენტში ერთდროულად მიმდინარეობენ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდოთელური დისფუნქციის თავისებურებათა გამოვლენა ხანდაზმულ პაციენტებში გულის იშემიური დაავადებით და თანმხლები გასტროეზოფაგული რეფლუქსით.

ენდოთელური დისფუნქცია ვლინდება აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიტების დონის შემცირებით და ენდოთელინ-1 დონის ამაღლებით, რეგიონალური სისხლის მიმოქცევის დარღვევით მუცლის მაგისტრალურ დერმში, რაც იწვევს საყლაპავის ქსოვილთა წინააღმდეგობის შემცირებას, რომელიც იწვევს საყლაპავის ქვედა სფინქტერის დისფუნქციას.

ენდოთელური დისფუნქცია წარმოადგენს გერდ-ის განვითარების ერთ-ერთ წამყვან მექანიზმს გიდ-ით პაციენტებში, ხოლო იზოლირებული გერდ-ის შემთხვევაში ენდოთელური დისფუნქცია მეორადია და ამიომებს გიდ-ის მიმდინარეობას.

## ИНТЕРЛЕЙКИН-1β И ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – НОВЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Журавлева Л.В., Сокольникова Н.В., Филоненко М.В., Рогачева Т.А.

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

Известно, что сахарный диабет (СД) является фактором риска формирования и прогрессирования сердечной недостаточности (СН). Риск развития хронической СН (ХСН) у больных СД в 2,5 раза выше, чем у лиц без диабета. В исследовании van Melle J.P. [14], включавшем 839 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) отмечено, что СД увеличивает риск развития ХСН (отношение рисков - ОР 2,17; 95% доверительный интервал - ДИ от 1,37 до 3,44). После корректировки с учетом возраста, пола, расы, курения, физической активности, содержания холестерина ЛПНП в сыворотке крови, наличия в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) и ожирения риск развития ХСН не изменялся. Однако СД оставался независимым предиктором СН - ОР 3,34, 95% ДИ от 1,65 до 6,76; (p=0,001) даже при добавлении таких факторов риска развития ХСН, как фракция выброса левого желудочка, диастолическая дисфункция (ДД), С-реактивный белок и медикаментозная терапия.

Таким образом, развитие ХСН у больных СД лишь частично объясняется повышенным риском атеросклеротических и сердечно-сосудистых осложнений. Отягощающее действие СД 2 типа на развитие и прогноз ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой меха-

низмов, среди них - модуляция сигнальных путей инсулина и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, накопление конечных продуктов избыточного гликолиза и липидов [1]. Ситуацию значительно усложняет частое присутствие избыточной массы тела у таких пациентов, с геометрической прогрессией ускоряя формирование сердечно-сосудистых заболеваний, и, в первую очередь, развитие самостоятельного специфического диабетического поражения миокарда – диабетической кардиомиопатии.

В свою очередь, среди пациентов с СН распространенность СД выше, чем в общей популяции, по некоторым данным — 25% и 9%, соответственно. Еще более высокая распространенность СД (до 40%) регистрируется среди пациентов с острой декомпенсацией СН и имеющих признаки СН с сохраненной фракцией выброса (СН-СФВ) [11]. Таким образом, между СД и СН существует двоякая связь. Сочетание СД и СН отягощает прогноз: СД является маркером худшего прогноза и независимым предиктором смертности в популяции пациентов с СН, с другой стороны, развитие СН у пациентов с СД в 12 раз повышает смертность в сравнении с пациентами с СД без СН [6].

В течение последних лет появляется все больше данных о роли воспаления в формировании метаболического синдрома и СД типа 2 [9] и об активации провоспалительных цитокинов - С-реактивного белка, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 при диабете [13]. Доминирует предположение, что медиаторы системного воспаления способствуют развитию инсулинорезистентности (ИР) и являются предикторами развития СД типа 2 [12].

Исходя из вышеизложенного, следует предположить, что активация провоспалительных интерлейкинов при СД 2 типа у больных с избыточной массой тела ассоциирована не только с нарушением углеводного обмена, но и с дислипидемией и имеет дополнительные патогенетические последствия в развитии диабетического поражения органов-мишеней.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между провоспалительными цитокинами - интерлейкином-1 $\beta$ , ИЛ-6 и показателями углеводного и липидного обменов у больных сахарным диабетом типа 2 с нормальной и повышенной массой тела.

**Материал и методы.** В исследование включены 102 больных СД типа 2, которые проходили обследование на базе эндокринологического отделения Областной клинической больницы г. Харьков. Средний возраст обследованных больных составил  $50,45 \pm 0,59$  лет, средний возраст лиц контрольной группы -  $50,35 \pm 1,74$  лет. Длительность диабета колебалась в пределах от 1 до 9 лет и, в среднем, составила  $4,77 \pm 0,22$  года. Обследованные больные не имели клинически значимой ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. В контрольную группу включены 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Верификацию диабетической кардиомиопатии проводили на основании клиничко-anamnestического и лабораторно-инструментального исследований с использованием критериев, рекомендованных экспертами Национального научного центра «Институт кардиологии им. М.Д. Стражеско» АМН Украины (2008). Верификацию диагноза СД типа 2 проводили согласно Приказу МЗ Украины от 05.08.2009 г. № 574 «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи пациентам с эндокринными заболеваниями».

Обследованные больные имели диабет средней тяжести и получали гипогликемическую терапию препаратами сульфонилмочевины (глибенкламид, глимепирид, гликлазид MR) и бигуанидами (метформин) согласно Приказу МЗ Украины от 05.08.2009 г. № 574 «Об утверждении протоколов предоставления медпомощи пациентам с эндокринными заболеваниями».

У всех испытуемых определены масса тела, рост, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ) с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)/рост}^2 \text{ (м)}.$$

Для определения состояния углеводного обмена всем больным и лицам контрольной группы проводили исследование глюкозы сыворотки крови натощак глюкозооксидазным методом Хагедорна-Йенсона, с помощью набора реактивов «Felicity» (Украина); определение иммунореактивного инсулина (ИРИ) проводили иммуноферментным твердофазным методом по принципу «сэндвич» с помощью набора реактивов «ELISA» производства «DRG» (США). Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли кинетическим методом с помощью набора «DAC-SpectroMed» (Молдова) на биохимическом анализаторе. Индекс ИР рассчитывали с помощью алгоритма Homeostasis Model Assessment

(НОМА-IR) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза сыворотки (ммоль/мл)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)/22,5}.$$

Определение общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили ферментативно-фотометрическим методом с помощью наборов «DAC-Spectro Med» (Молдова); холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридляльда.

Содержание ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов «Вектор-Бест» (Россия).

Эхокардиографическим методом по общепризнанной методике в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [8] и Американского кардиологического общества [10] определяли показатели ДД: максимальный пик диастолического наполнения во время быстрого наполнения левого желудочка E, максимальный пик диастолического наполнения левого желудочка во время систолы левого предсердия A, отношение E/A, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения DT. В исследование включены больные с показателями фракции выброса миокарда левого желудочка выше 50%.

Корреляционный анализ проводили между всеми исследуемыми показателями соответственно закону их распределения с использованием лицензионной программы Statistica v6,0.

Нормальность распределения исследуемых интервальных показателей определяли с помощью критериев Шапиро-Уилки, Колмогорова - Смирнова.

В зависимости от закона распределения, достоверность различий между центральными тенденциями (средние, медиана) в двух и более группах проверяли с помощью критерия Манна-Уитни и однофакторного дисперсионного анализа. Все сравнения проводили при принятом уровне значимости  $p < 0,05$ . Корреляционные зависимости между интервальными переменными оценивали коэффициентами корреляции Спирмена или Гамма в соответствии со шкалой измерений рассмотренных переменных. Значимость связей между категориальными показателями проверяли посредством анализа таблиц сопряженности с помощью критерия  $\chi^2$ . Связи между показателями в группах с умеренной и выраженной кардиомиопатией (КМП) на фоне СД 2 типа определяли с помощью как непараметрического коэффициента корреляции Гамма, так и сравнения средних тенденций в этих группах для больных с наличием или отсутствием одного из клинических симптомов.

Достоверность различий определяли по критерию Манна-Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для моделирования и прогнозирования развития и течения диабетической КМП использовали многомерные статистические методы: метод разведочного анализа, регрессионный, агломеративный и дивизионный кластерный анализы, методы Data mining деревьев классификации.

Пациенты с СД 2 методом кластерного анализа распределены на две группы согласно выраженности кардиометаболических изменений. Основной разделяющей группы точкой оказалось значение ИМТ  $28,5 \text{ кг/м}^2$ .

Таким образом все обследованные больные разделены на группы: I группа ( $n=38$ ) - больные с умеренно выраженной (КМП) на фоне СД 2, II группа ( $n=64$ ) - больные с выраженными признаками КМП на фоне СД 2.



Таблица 1. Средние показатели углеводного и липидного обменов в группах

Показатели	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=38)	II группа (n=64)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,73±0,29	25,42±0,51	33,6±0,69*/**
Глюкоза сыворотки, ммоль/л	5,5±0,1	9,92±0,6*	9,61±0,3*
ИРИ, мкЕд/мл	9,04±0,36	12,5±0,47*	18,3±0,4*/**
НОМА-IR	2,23±0,12	5,52±0,4*	7,07±0,38*/**
HbA1c, %	4,92±0,048	8,11±0,3*	8,45±0,23*
ОХ, ммоль/л	4,06±0,05	4,58±0,16	5,68±0,18*/**
ТГ, ммоль/л	1,3±0,035	1,54±0,05*	1,87±0,05*/**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,02	1,2±0,02*	1,19±0,025*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,01±0,045	2,65±0,16*	3,62±0,174*/**

примечания: \* - достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от группы контроля;  
\*/\*\* - достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от I группы и группы контроля

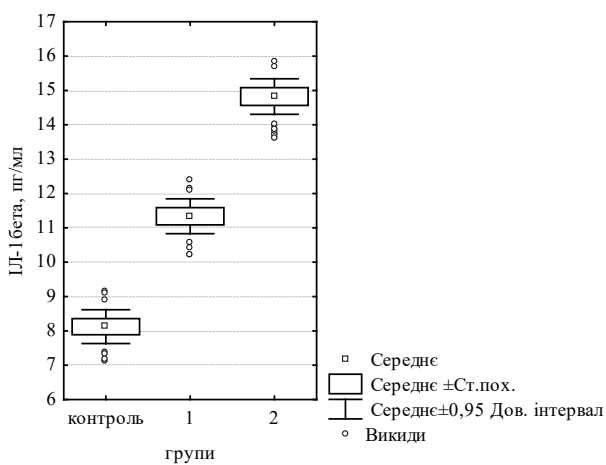


Рис. 1. Различия в показателях уровня ИЛ-1β в группах больных СД2 и лиц контрольной группы

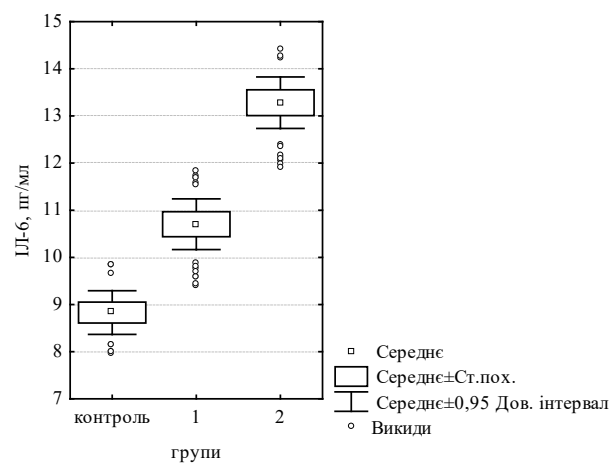


Рис. 2. Различия в показателях уровня ИЛ-6 в группах больных СД2 и лиц контрольной группы

Таблица 2. Средние показатели уровня интерлейкинов и различия в группах

Исследуемые показатели	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=38)	II группа (n=64)
ИЛ-1β, пг/мл	8,12±0,24	11,34±0,25*	14,76±0,28*/**
ИЛ-6, пг/мл	8,83±0,22	10,70±0,27*	13,28±0,27*/**

примечания: \* - достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от группы контроля;  
\*/\*\* - достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от I группы и группы контроля

**Результаты и их обсуждение.** В результате обследования выявлено, что в группе больных у 18 (17,6%) пациентов отмечалась нормальная масса тела, 33 (32,4%) пациента имели повышенную массу тела, 32 (31,4%) пациента имели ожирение 1 ст., 12 (11,2%) - 2 ст., 7 (7,4%) пациентов - 3 ст. Все лица контрольной группы имели нормальный ИМТ.

Проведенный сравнительный анализ данных углеводного и липидного обменов выявил достоверные различия в группах (таблица 1).

В соответствии с целью исследования проведен анализ содержания провоспалительных интерлейкинов у больных СД2 и у лиц контрольной группы, обнаружены достоверные различия в указанных группах. Уровень ИЛ-1β был достоверно выше у больных II группы в сравнении с I и контрольной группами. Однако повышение активности провоспалительного ИЛ-1β было значимым у больных I

группы и достоверно отличалось от нормальных средних показателей этого цитокина в контрольной группе. На рис. 1 показана значимая разница между уровнями ИЛ-1β в I, II и контрольной группах.

Уровень ИЛ-6 был достоверно выше у больных I группы в сравнении со средними его показателями у лиц контрольной группы. У больных II группы активность ИЛ-6 была еще выше и отличалась от средних показателей ИЛ-6 в I и контрольной группах. Рис. 2 демонстрирует достоверность различий средних значений ИЛ-6 в I, II и контрольной группах.

При сравнении средних уровней активности провоспалительных ИЛ-1β и ИЛ-6 в I, II, группах больных и у лиц контрольной группы выявлена значимая достоверность различий интерлейкинов в исследуемых группах, что отражено в таблице 2.

Таблица 3. Показатели взаимосвязи между интерлейкинами и углеводным и липидным обменами в I группе

Интерлейкины	Глюкоза, ммоль/л	НbA1c, %	ИРИ, мкЕд/мл	НО МА-IR	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
ИЛ-1β, пг/мл	0,12	-0,03	0,47*	0,15	0,55*	0,27	-0,04	0,48*
ИЛ-6, пг/мл	-0,04	-0,03	0,33*	-0,01	0,62*	0,41*	0,02	0,54*

примечание: \* выделены достоверные корреляции ( $p < 0,05$ )

Таблица 4. Показатели взаимосвязи между интерлейкинами и углеводным и липидным обменами во II группе

Интерлейкины	Глюкоза, ммоль/л	НbA1c, %	ИРИ, мкЕд/мл	НО МА-IR	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л
ИЛ-1β, пг/мл	0,06	-0,01	0,50*	0,18	0,24	0,15	-0,11	0,03
ИЛ-6, пг/мл	0,23	0,14	0,41*	0,24	0,52*	0,30*	0,03	0,50*

примечание: \* выделены достоверные корреляции ( $p < 0,05$ )

Исходя из цели исследования установлены корреляционные связи между маркерами системного воспаления ИЛ-1β и ИЛ-6 и ожирения в группах.

У всех 102 больных СД2 выявлена значимая взаимосвязь между ИМТ и ИЛ-1β ( $R=0,76$ ,  $p < 0,05$ ), а также между ИМТ и ИЛ-6 ( $R=0,59$ ,  $p < 0,05$ ). Обнаружена корреляционная связь между ИЛ-1β и ОТ в I ( $R=0,37$ ,  $p < 0,05$ ) и II группах ( $R=0,32$ , ( $p < 0,05$ ) больных. Достоверная связь также выявлена между ИЛ-6 и ОТ в I группе больных ( $R=0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

В исследовании Ковалевой Ю.А. [3] показано, что у больных ИБС с ожирением уровень ИЛ-β был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Полученные результаты автор связывает с патогенетическим воздействием избыточного накопления жировой ткани на развитие сердечно-сосудистых заболеваний вследствие активации провоспалительных механизмов.

В исследовании Копицы М.П. [4] установлено, что у больных острым инфарктом миокарда уровень ИЛ-6 был повышенным у пациентов с ожирением в сравнении с группой больных без ожирения. Кроме того, авторами обнаружена достоверная корреляционная связь между ИЛ-6 и абдоминальным ожирением, ИР и дислипидемией.

Полученные результаты по гиперэкспрессии медиаторов системного воспаления ИЛ-1β и ИЛ-6 у больных I и II групп достоверны и совпадают с результатами других исследований.

Анализ степени взаимосвязей между интерлейкинами и показателями углеводного и липидного обмена в I группе больных выявил значимые корреляционные связи между ИЛ-1β и ИРИ, ИЛ-6 и ИРИ, ИЛ-1β и ОХ, ИЛ-1β и ТГ, ИЛ-6 и ОХ, ИЛ-6 и ТГ, ИЛ-1β и ХС ЛПНП, ИЛ-6 и ХС ЛПНП (таблица 3).

Исследование взаимосвязей между медиаторами системного воспаления ИЛ-1β, ИЛ-6 и показателями углеводного, липидного обмена, а также маркерами ИР обнаружило, что во II группе больных являются достоверными и значимыми корреляции между ИЛ-1β и ИРИ, ИЛ-6 и ИРИ, ИЛ-6 и ОХ, ИЛ-6 и ХС ЛПНП, ИЛ-6 и ТГ. Полученные данные указывают на то, что провоспалительные ИЛ-1β и ИЛ-6 являются ассоциированными с дислипидемией и гиперинсулинемией у больных с выраженной КМП на фоне СД2. Подробнее эти связи продемонстрированы в таблице 4.

Анализ таблиц 3 и 4 позволяет заключить, что у больных II группы обнаружена более значимая взаимосвязь между провоспалительными интерлейкинами и базальной гиперинсулинемией, тогда как в группе больных I группы более

выражена связь между маркерами системного воспаления и дислипидемией.

В исследовании Павловского А.С. [7] приведены данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи ИР и активности провоспалительных цитокинов. Автор указывает на положительную динамику со стороны провоспалительных ИЛ-1β и ИЛ-6 на фоне сахароснижающей терапии у больных СД2 с сопутствующей неалкогольной жировой дистрофией печени. По данным Кочубей О.А. [5], активация провоспалительного цитокина ИЛ-6 связана с прогрессированием дислипидемии у больных с нарушением углеводного обмена, причем у больных СД типа 2 эти изменения более выражены, чем у больных с предиабетом. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследователей, что указывает на достоверность результатов.

В контрольной группе взаимосвязей между провоспалительными цитокинами и показателями липидного, углеводного обмена и маркерами ИР не выявлено.

**Выводы.** Таким образом, у больных СД2 усиление экспрессии провоспалительных цитокинов происходит с раннего этапа формирования кардиометаболических нарушений, и, вероятно, активация провоспалительного звена участвует в формировании КМП на фоне диабета.

У больных СД2 с ИМТ ниже 28,5 кг/м<sup>2</sup> гиперэкспрессия провоспалительных ИЛ-1β и ИЛ-6 потенцирует развитие дислипидемии, а у больных с выраженной КМП на фоне СД2 гиперпродукция ИЛ-1β и ИЛ-6, по всей вероятности, способствует прогрессированию гиперинсулинемии. Следует предположить, что ИЛ-1β и ИЛ-6 могут быть приняты в качестве маркеров кардиометаболического повреждения миокарда у больных СД2, что расширяет диагностические и прогностические возможности при обследовании таких пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А. Н. Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Диабетология. Тиреодология. Метаболические расстройства. – 2013. – № 3/4. – С. 30–32.
2. Друк И.В. Сахарный диабет и сердечная недостаточность / И.В. Друк, О.Ю. Коренова. – 2016. – №1. – <https://www.lvrach.ru/2016/03/15436430/>.
3. Ковалева Ю.А. Показатели цитокинового профиля у больных стабильной стенокардией с избыточной массой тела после комбинированного лечения рамиприлом и симвастатином / Ю.А. Ковалева, М.Ю. Котелюх, М. И. Кожи // Загальнотерапевтична практика: нові технології та міждисциплінарні питання : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною

участю, Харків, 7 листопада 2013 р. Національний Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України, Харківський національний медичний університет – 2013. – С. 144.

4. Копица Н.П. Взаимосвязь уровня эндотелина-1 и маркеров системного воспаления у больных с метаболическим синдромом после инфаркта миокарда / Н.П. Копица, И.Р. Комир // Укр. Терап. Журн. – 2009. – №2 (6). – С. 44–47.

5. Кочубей О.А. Липидный профиль, онкостатин М и интерлейкин-6 у больных гипертонической болезнью с различными формами нарушения углеводного обмена : материалы Московского международного форума кардиологов, Москва, 14–15 июня 2012 г./О.А. Кочубей, О.Н. Ковалева, А.В. Демиденко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 58.

6. Мареев В.Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2013. – № 7 (81). – С. 379–472.

7. Павловський С.А. Оцінка вмісту цитокінів у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із цукровим діабетом 2 типу, під впливом комбінованої цукровознижувальної терапії / Вісник проблем біології і медицини. – 2018. – Вип.1, том 2 (143). – С. 170–175.

8. Рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо ведення та лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Вид. до II Національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. - Київ, Україна, 2008. – 134 с.

9. Low Wang C.C. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations/ C.C. Low Wang, C.N. Hess, W.R. Hatt, A.V. Goldfine // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – P. 2459–2502.

10. Douglas P.S. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011. Appropriate use criteria for echocardiography / P.S. Douglas, M.J. Garcia, D.E. Haines et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 229–67.

11. Campbell P. The bi-directional impact of two chronic illnesses: heart failure and diabetes — a review of the epidemiology and outcomes/P. Campbell, S. Krim, H. Ventura // Cardiac failure review. – 2015. – № 1 (1). – P. 8–10.

12. Ohkuma T. Cardiac stress and inflammatory markers as predictors of heart failure in patients with type 2 diabetes: The ADVANCE Trial. / T. Ohkuma, M. Jun, M. Woodward et al. // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40. – P. 1203-1209.

13. Zhou W. NLRP3: A novel mediator in cardiovascular disease / W. Zhou, C. Chen, Z. Chen et al. // J. Immunol. Res. – 2018. –

14. van Melle J.P. Diabetes, glycemic control, and new - onset heart failure in patients with stable coronary artery disease / J.P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge et al. // Diabetes Care. – 2010. – No 33 (9). – P. 2084–2089.

## SUMMARY

### INTERLEUKIN-1 $\beta$ AND INTERLEUKIN-6 - A NEW MARKERS OF METABOLIC DISORDERS IN DIABETES MELLITUS TYPE 2

Zhuravlyova L., Sokolnikova N., Filonenko M., Rogachova T.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

A total of 102 patients with diabetes type 2 and no severe diabetic complications were examined in the endocrinology depart-

ment of the Kharkiv Regional Clinical Hospital. The following data were analyzed: anthropometric measurements, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, the level of activity of pro-inflammatory cytokines interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6; as well as the intensity of cardiometabolic disorders, assessed by echocardiography. A statistical analysis revealed an increase of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 activity, starting from the early stages of the disease, as well as the direct participation of these cytokines in the formation and progression of diabetic dyslipidemia and hyperinsulinemia, which allows us to consider them as the markers of metabolic disorders in patients with diabetes type 2.

**Keywords:** diabetes type 2, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, dyslipidemia, insulin resistance, diabetic cardiomyopathy.

## РЕЗЮМЕ

### ИНТЕРЛЕЙКИН-1 $\beta$ И ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – НОВЫЕ МАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Журавлева Л.В., Сокольников Н.В., Филоненко М.В., Рогачева Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В эндокринологическом отделении Областной клинической больницы г. Харькова обследованы 102 больных сахарным диабетом типа 2 без тяжелых диабетических осложнений. Определены антропометрические данные, показатели углеводного, липидного обмена, уровень активности провоспалительных цитокинов - интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6, а также эхокардиографическим способом определена выраженность кардиометаболических нарушений. В результате статистического анализа выявлено повышение активности интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6, начиная с ранних этапов заболевания, а также непосредственное участие этих цитокинов в формировании и прогрессировании диабетической дислипидемии и гиперинсулинемии, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров метаболических нарушений у больных сахарным диабетом типа 2.

## რეზიუმე

ინტერლეიკინი-1 $\beta$  და ინტერლეიკინი-6 – მეტაბოლური დარღვევების ახალი მარკერები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს

ლ. ჟურავლიოვა, ნ. სოკოლიკოვა, მ. ფილონენკო, ტ. როგაჩოვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ხარკოვის საოლქო კლინიკური საავადმყოფოს ენდოკრინოლოგიის განყოფილებაში გამოკვლეულია 102 პაციენტი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დიაბეტის სერიოზული გართულებების გარეშე. განისაზღვრა ანთროპომეტრული, ნახშირწყლების და ლიპიდების ცვლის, პროანთებითი ციტოკინების – ინტერლეიკინი-1 $\beta$  და ინტერლეიკინი-6 მონაცემები, ასევე, ექოკარდიოგრაფიულად განისაზღვრა კარდიომეტაბოლური

დარღვევების გამოხატვის ხარისხი. სტატისტიკური ანალიზის შედეგად დადგენილია ინტერლეიკინი-1 $\beta$ -ს და ინტერლეიკინი-6-ის აქტივობის ზრდა დაავადების ადრეული ეტაპებიდანვე, ასევე, ამ ციტოკინების უშუალო მონაწილეობა დიაბეტური დისლიპიდემიის და პი-

პერინსულინემიის ფორმირებასა და პროგრესირებაში. ყოველივე იძლევა საფუძველს, რომ ინტერლეიკინი-1 $\beta$  და ინტერლეიკინი-6 განხილულ იქნას მეტაბოლური დარღვევების მარკერად შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებულ პაციენტებში.

## DYNAMICS OF INDICES OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH THYROID GLAND SURGERY DEPENDING ON ITS FUNCTIONAL ACTIVITY

Shevchenko S., Tsyganenko O., Petrenko S., Stetsyshyn R., Strakhovetskyi V.

*Kharkov National Medical University; Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

It is known that in the result of thyroid hormonal disbalance extrathyroidal changes can occur, manifestations of which are detected by the disorders not only organs but body systems, and it can increase the disease course, assist in the development of homeostasis disturbance, occurrence and progressing of metabolic disorders [2,8]. When the function of the thyroid gland is impaired, all types of metabolism are also impaired. During hyperthyroidism the main metabolism is increased, there is the development of wicking cycles, there is process disconnection of tissue respiration and phosphorylation oxidation, the synthesis of high-energy compounds is impaired and it causes excessive absorption of oxygen by tissues for compensation of energetic deficiency, and also hyperoxia. During hyperthyroidism disorders are associated with decreased speed of metabolic processes, level decrease of metabolism, tissue hypoxia, disturbances of processes of tissue respiration and oxidative phosphorylation because of limited number in mitochondria of terminal acceptor protons and electrons O<sub>2</sub>. As a consequence there are expressed failures in the functioning of adapted systems of the organism [1]. It is associated with effects of thyroid hormones, and also in the balance maintenance of prooxidants - antioxidants. Both hypothyroidism and hyperthyroidism are the reason of disbalance in the system prooxidants-antioxidants with the development of pathological process, characterized by "oxidative stress" as a process of cell disturbance as a result of free radicals – reactive types of oxygen [3].

But, oxidative stress can't be considered as harmful for an organism. In some cases it is used by an organism as protective mechanism. Immune system uses it for the defense with antigens and some reactive oxygen species (ROS) are primary messengers in the signal transmission. It is known, that different organs and tissues are prone to the action of ROS and demonstrate different resistance to the process of oxidative stress realization. Based on authors' opinion it is associated with different level of antioxidative enzymes and peculiarities of the metabolism of different tissues [5].

The aim of the investigation was to study the state of oxidative stress in patients who underwent thyroid gland operation depending on its functional activity and the presence of autoimmune thyroiditis.

**Material and methods.** 211 patients who underwent thyroid gland operation depending were involved in this investigation. All patients received operative therapy in the surgical department of Kharkiv municipal clinical hospital 17 from 2010

to 2015. There were 187 (88,6%) females and there were 24 (11,4%) males. Goiter was diagnosed in 37 (17,5%), mixed form of goiter was presented in 49 (23,2%), in 21 (10,0%) – adenoma of thyroid gland, comorbide pathology of the thyroid gland, particularly goiter with autoimmune thyroiditis (AIT) was present in 104 (49,3). The age of patients was from 20 to 73 years old. The average age of patients was 39 $\pm$ 4,8. 87% of patients were in working age. In the number of patients there were 165 (78,2%) females of childbearing age, average age was 35 years. The duration of the disease varied from 1 to 29 years. All patients received general clinical examination and investigation and also investigation of thyroid function included the identification of thyroid hormones in blood serum: thyroxin, triiodothyronine, free thyroxin, and also the content of thyroid-stimulating hormone of pituitary gland, antithyroid antibodies to peroxidase.

All patients were divided in 3 clinical groups, depending on functional activity of thyroid gland: the first group included 65 (30,8%) patients with thyrotoxicosis: (in 17 (26,2%) thyrotoxicosis of mild level was diagnosed, in 29 (44,6%) patients – thyrotoxicosis of moderate level was diagnosed, in 19 (29,2%) – thyrotoxicosis of severe level was diagnosed); the second group included 67 (31,8%) patients in euthyroid state; the third one included 79 (37,4%) patients and they were in hypothyroid state, and they were divided in 2 subgroups, depending on the severity of hypothyroidism (in 27 (34,2%) subclinical hypothyroidism was diagnosed, in 52 (65,8%) – symptomatic hypothyroidism. In 24 (36,9%) of the first group AIT associated with diffuse goiter, adenoma of thyroid gland, in patients of the second group AIT was found in 32 (47,8%), in (60,7%) from 79 patients of the third group, AIT was present with goiter. There were methods of investigation which study the activity of lipid peroxidation. The intensity of lipid peroxidation was determined by accumulation of lipid peroxidation of polyunsaturated fatty acids – diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) in blood plasma. It was determined the activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase.

The content of diene conjugates in plasma was evaluated by classic method. The content of TBA-reactive substances in plasma was evaluated by M. Mihara. The determination of glutathione reductase of erythrocytes activity was done by J.A. Tilbosen method in the adaptation for photometer FP-901. The determination of glutathione peroxidase of erythrocytes activity was done by G. Mille method. The determination of catalase activity was done by N. Oshinoc method by using of alcohol



dehydrogenases. The determination of superoxide dismutase activity was done by M. Niashikimi method in the modification for FP-901.

Control group included 30 relatively healthy people who were similar with examined patients.

Statistic processing of received results was done by Statistica, version 8.0. For evaluation of differences of average indices, Student's test was used. Data were presented as average meaning  $\pm$  standard mistake of average number ( $M \pm m$ ). Statistically significant data were at  $<0,05$ .

**Results and their disussion.** During the study of the dependence of the activity of lipid peroxidation and antioxidative system in the patients of the first group, particularly patients who suffered from thyrotoxicosis of different severity such changes were detected: in patients with thyrotoxicosis of mild stage, diene conjugates activity contained  $23,5 \pm 0,43$  mmol/L and it was in comparison with reference group  $19,31 \pm 0,62$  mmol/L on 22%, and it was statistically significant ( $p < 0,05$ ). **Thyrotoxicosis** progressing of moderate stage or severe one of the disease course indices of activity of free radical oxidation, especially indices of catalase included  $37,7 \pm 0,35$  (95,2%) mmol/L and  $43,9 \pm 0,78$  (127,3%) mmol/L correspondingly. Such dynamics of increase was noted and in terminal product of lipid peroxidation – malondialdehyde. The level of activity depended on thyrotoxicosis severity: malondialdehyde level in patients with thyrotoxicosis of mild stage -  $6,78 \pm 0,31$  (28,1%) mcmol/L, in patients with thyrotoxicosis of moderate stage –  $9,24 \pm 0,47$  (74,7%) mcmol/L, in patients with severe stage –  $11,7 \pm 0,43$  (121,2%) mcmol/L in comparison with control group, where index of malondialdehyde was  $5,29 \pm 0,27$  mcmol/L. During evaluation of indices of antioxidative system, next parameters were determined: decrease of activity catalase in comparison with control group was determined  $31,4 \pm 0,49$  mcmol/L to  $27,1 \pm 0,32$  (13,7%) mcmol/L in patients with mild stage of thyrotoxicosis to  $23,2 \pm 0,43$  (26,2%) mcmol/L – moderate stage of thyrotoxicosis,  $17,9 \pm 0,51$  (43%) mcmol/L in patients with severe stage of thyrotoxicosis; indices of superoxide dismutase in comparison with control group  $4,04 \pm 0,19$  units, were in statistical units  $3,29 \pm 0,19$  (18,6%) units,  $2,67 \pm 0,33$  (34,1%) units,  $2,05 \pm 0,43$  (49,3%) units correspondingly to patients with thyrotoxicosis; activity of enzyme glutathione peroxidase also decreases in comparison with  $28,7 \pm 2,1$  mcmol/min. on 19,3%, 22,8%, 39% correspondingly, and it should not determined by indices of activity of glutathione reductase in above presented patients with thyrotoxicosis. Activity of glutathione reductase differs from control indices, especially  $3,6 \pm 0,5$  mcmol/min., in patients with mild stage of thyrotoxicosis contained  $3,5 \pm 0,7$  (2,7%) mcmol/min., in patients with moderate and severe stages of thyrotoxicosis, activity of the given enzyme improves on 9,9% and 15,7% correspondingly. The comparison of indices of the activity of oxidation and antioxidative enzymes in patients with thyrotoxicosis of different severity especially in AIT detected changes in lipid peroxidation and antioxidative system activity and autoimmune nature of the disease of thyroid gland was determined.

Studying the dependence of lipid peroxidation and antioxidative system activity in patients of the second group and especially in patients in euthyroid state, next changes were detected: diene conjugates activity contained  $21,3 \pm 0,33$  mmol/L and it was in comparison with reference group  $19,31 \pm 0,62$  mmol/L, level of malondialdehyde contained  $5,98 \pm 0,61$  mcmol/L in comparison with control group, where malondialdehyde level -  $5,29 \pm 0,27$  mcmol/L. Studying indices of antioxidative system, next parameters were noted: insignificant decrease of catalase activity in

comparison with control group  $31,4 \pm 0,49$   $\mu$ kat/L to  $29,7 \pm 0,23$  mcmol/L; index of superoxide dismutase - ( $4,04 \pm 0,19$  units.) -  $3,99 \pm 0,19$  units; activity of glutathione peroxidase in comparison with control group  $28,7 \pm 2,1$  mcmol/min and activity of glutathione reductase -  $3,6 \pm 0,5$  mcmol/min. differs from control indices in patients of this group and -  $27,4 \pm 1,9$  mcmol/min and  $3,5 \pm 0,7$  mcmol/min correspondingly. Comparing indices of the activity of free radical oxidation and antioxidative enzymes in the patients in euthyroid state when AIT is present in the structure of thyroid pathology and it was determined that the most expressed changes in lipid peroxidation activity (diene conjugates level was  $24,3 \pm 0,31$  mmol/L, malondialdehyde level -  $6,76 \pm 0,81$  mcmol/L) and antioxidative system (catalase level -  $26,7 \pm 0,33$  mcmol/L, superoxide dismutase  $3,29 \pm 0,21$  units, glutathione peroxidase -  $26,1 \pm 1,9$  mcmol/min., glutathione reductase -  $3,3 \pm 0,7$  mcmol/min.) were marked in patients whom autoimmune nature of the disease was indicated. Studying the dependence of lipid peroxidation activity and antioxidative system in patients of the third group, especially in patients who were in hypothyroid state the next changes were determined: in patients with subclinical hypothyroidism diene conjugates activity was  $21,5 \pm 0,33$  mmol/L and this group was in comparison with reference group and it contained  $19,31 \pm 0,62$  mmol/L on 11,3%, and it was statistically ( $p < 0,05$ ), in patients with symptomatic hypothyroidism, the index of activity of free radical oxidation and especially catalase contained  $29,7 \pm 0,65$  (53,8%) mmol/L. Such dynamics was determined in malondialdehyde level. The level of malondialdehyde also depended on hypothyroidism severity: malondialdehyde level in patients with subclinical hypothyroidism contained  $6,32 \pm 0,37$  (19,4%) mcmol/L, in patients with symptomatic hypothyroidism –  $9,29 \pm 0,49$  (75,6%) mcmol/L in comparison with control group where the index of malondialdehyde level was  $5,29 \pm 0,27$  mcmol/L. Evaluating indices of antioxidative system the next parameters were marked: decrease of catalase activity was marked  $31,4 \pm 0,49$   $\mu$ kat/L to  $25,1 \pm 0,42$  (20,1%) mcmol/L in patients with subclinical hypothyroidism, to  $19,2 \pm 0,53$  (38,9%) mcmol/L – during symptomatic hypothyroidism; indices of superoxide dismutase were in such statistical values -  $4,04 \pm 0,19$  units,  $3,07 \pm 0,19$  (24,1%) units.,  $2,37 \pm 0,43$  (41,4%) units, correspondingly for patients with hypothyroidism of different stage; analysis of glutathione peroxidase indicates the enzyme activity decreases in comparison with control group  $28,7 \pm 2,1$  mcmol/min. on 9,8%, 39% correspondingly; glutathione peroxidase activity during control indices  $3,6 \pm 0,5$  mcmol/min. in patients with subclinical hypothyroidism -  $3,5 \pm 0,7$  (2,7%) mcmol/min., in patients with symptomatic hypothyroidism activity of this enzyme improved on 19,5% and contained  $2,9 \pm 0,8$  mcmol/min. Comparing indices of activity of free radical oxidation and antioxidative enzymes in patients with symptomatic and subclinical hypothyroidism in the presence of AIT associated with thyroid gland pathology and it was determined that the most expressed changes in lipid peroxidation and antioxidative system were also marked in patients whom autoimmune nature of thyroid gland disease was determined.

It was detected that the level of lipid peroxidation and activity of enzymes of antioxidative defense had peculiarities during different functional states of thyroid gland and also it depended on the presence or absence of autoimmune component in the structure of thyroid pathology in the result of the investigation.

Peculiarities of the metabolism of different types of cells are associated with resistance to oxidative stress through intracellular oxidative and restorative potential (redox potential), which is derivative of all biochemical reactions of the cell [7]. Nowadays,

mechanisms of the development of oxidative stress, character of change of processes of lipid peroxidation and antioxidant system in patients with surgical diseases of the thyroid gland have not studied yet and data of this problem are relatively contradictory. The link between the level of thyroid hormones and indices of lipid peroxidation and antioxidative system has not been explained. It is known that thyroid hormones have antioxidative activity but increase of their normal level activates processes of lipid peroxidation. It has been proved that hyperthyroidism is accompanied by increase of lipid peroxidation indices [4]. However, links of lipid peroxidation and hypothyroidism have not studied yet. In many works it has been noted that during hypothyroidism, expressed oxidative stress with accumulation of active forms of oxygen and secondary products of lipid peroxidation in blood and tissues was marked [8]. However, in some investigations it was determined that in autoimmune thyroiditis in a state of hypothyroidism, the parameters of lipid peroxidation in most patients did not change.

**Conclusions.** Dysfunction of the thyroid gland is the reason of disbalance in the system prooxidants-antioxidants with the development of pathological process, characterized by "oxidative stress".

Comparing indices of activity of free radical oxidation and antioxidative enzymes in patients with symptomatic and subclinical hypothyroidism and with thyrotoxicosis of different severity, in the presence of AIT associated with thyroid gland pathology and it was determined that the most expressed changes in lipid peroxidation and antioxidative system were also marked in patients whom autoimmune nature of thyroid gland disease was determined.

The presence of autoimmune thyroiditis, which intensifies peroxidation processes and inhibits the activity of antioxidative system, is great of importance in the development and progression.

Clinical picture of done complex examination is aimed to improve diagnostics and prognosis of different Clinical variants of thyroid gland diseases.

## REFERENCES

1. Ременякина Е.И., Павлюченко И.И., Охременко О.С., Панасенкова Ю.С. Сравнительный анализ состояния про-/антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №2. – С.21-26.
2. Туктанов Н.В., Кичигин В.А. Особенности перекисного окисления липидов при нарушении функции щитовидной железы // Вестник Чувашского университета. – 2013. - №3. – С.555-559.
3. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека // Экология человека. – 2013. - №7. – С.50-55.
4. Carmona Y.V., Coria M.J., Oliveros L.B., Gimenez M.S. Hypothyroidism and oxidative stress: differential effect on the heart of virgin and pregnant rats. //Horm. Metab. Res. – 2014. – Vol.46(1). – P.14-20.
5. Stanley J.A., Neelamohan R., Suthagar E., Vengatesh G., Jayakumar J., Chandrasekaran M., Banu S.K., Aruldas M.M. Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours. //Hum. Exp. Toxicol. – 2016. - Vol. 35(6). – P.585-597.
6. Ramli N.S.F., Mat Junit S., Leong N.K., Razali N., Jayapalan J.J., Abdul Aziz A. Analyses of antioxidant status and nucleotide alterations in genes encoding antioxidant enzymes in patients with benign and malignant thyroid disorders. // Peer J. – 2017. – 1(5): - 3365.

7. Vrdic O.B., Radivojevic S.D., Jovanovic M.D., Djukic S.M., Teodorovic L.C., Simonovic S.T. Oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer: early effects of radioiodine therapy. // Indian. J. Biochem. Biophys. – 2014. –51(3). – P.223-229.

8. Zasada K., Karbownik-Lewinska M. Comparison of potential protective effects of melatonin and propylthiouracil against lipid peroxidation caused by nitrobenzene in the thyroid gland. //Toxicol. Ind. Health. – 2015. – Vol. 31(12). – P. 1195-1201.

## SUMMARY

### DYNAMICS OF INDICES OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH THYROID GLAND SURGERY DEPENDING ON ITS FUNCTIONAL ACTIVITY

**Shevchenko S., Tsyganenko O., Petrenko S., Stetsyshyn R., Strakhovetskyi V.**

*Kharkov National Medical University; Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine*

Hormonal dysfunction of the thyroid gland causes disorder of all kinds of metabolism. Both hypothyroidism, and hyperthyroidism are the causes of imbalance in prooxidant-antioxidant system with the development of pathological process named "oxidative stress".

Objective - study of oxidative stress in patients who underwent thyroid gland operation depending on its functional activity and the presence of autoimmune thyroiditis.

The intensity of lipid peroxidation was examined by concentration of diene conjugates and malondialdehyde, and the activity of antioxidant system by the level of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase of red blood cells.

It was established that the activity level of the lipid peroxidation system and the activity of antioxidant defense enzymes have their specific characteristics depending on the various functional states of the thyroid gland, as well as on the presence or absence of autoimmune component in the structure of thyroid pathology.

All changes occurring in patients with this pathology accompanied by hormonal imbalance and autoimmune thyroiditis, lead to development of chronic nonspecific metabolic endogenous intoxication.

**Keywords:** thyroid gland, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, thyroid imbalance.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГЛИСЬ ОПЕРАЦИИ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

**Шевченко С.И., Цыганенко О.С., Петренко С.И., Стецишин Р.В., Страховецкий В.С.**

*Харьковский национальный медицинский университет; Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

Цель исследования - изучение состояния оксидативного стресса у больных, которые подверглись операции на щито-

видной железе, в зависимости от ее функциональной активности и наличия аутоиммунного тиреоидита.

Интенсивность перекисного окисления липидов изучали по концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность антиоксидантной системы – по уровню каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы эритроцитов.

Установлено, что уровень активности системы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиокси-

дантной защиты характеризовались особенностями при различных функциональных состояниях щитовидной железы, а также от наличия или отсутствия аутоиммунного компонента в структуре тиреоидной патологии.

Все изменения, происходящие у больных с данной патологией на фоне гормонального дисбаланса и аутоиммунного тиреоидита, приводят к развитию хронической неспецифической метаболической эндогенной интоксикации.

### რეზიუმე

ოქსიდაციური სტრესის მანევრების დინამიკა ავადმყოფებში ფარისებრ ჯირკვალზე ნატარებელი ოპერაციის შემდეგ მის ფუნქციურ აქტივობაზე დამოკიდებულებით

ს. შევჩენკო, ო. ციგანენკო, ს. პეტრენკო, რ. სტეციშინი, გ. სტრახოვეციკი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;  
ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ოქსიდაციური სტრესის მდგომარეობის შეფასება ფარისებრ ჯირკვალზე ნაოპერაციებ ავადმყოფებში ჯირკვლის ფუნქციური მდგომარეობის და აუტონიმური თირეოიდის არსებობის გათვალისწინებით.

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა შესწავლილია დიენური კონიუგატების და მალონური დიელდჰიდის კონცენტრაციით, ანტიოქსიდაციური სისტემის კი – კატალაზას, სუპეროქსიდისმუტაზას, გლუტათიონპეროქსიდაზას, გლუტათიონრედუქტაზას დონის მიხედვით.

დადგენილია, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის სისტემის აქტივობის დონე და ანტიოქსიდაციური დაცვის ფერმენტების აქტივობა დამოკიდებულია ფარისებრ ჯირკვლის ფუნქციურ მდგომარეობაზე, ასევე, თირეოიდური პათოლოგიის სტრუქტურაში აუტონიმური კომპონენტის არსებობასა ან არარსებობაზე.

ყველა ცვლილება, რომელიც ამ პათოლოგიის მქონე ავადმყოფებში ჰორმონული დისბალანსის და აუტონიმური თირეოიდის ფონზე ვითარდება, განაპირობებს ქრონიკული არასპეციფიკური მეტაბოლური ინტოქსიკაციის განვითარებას.

## DYNAMICS OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FUNCTIONAL STATE IN INTERACTION WITH THE CHANGES IN ADRENOCORTICOTROPIC AND SOMATOTROPIC HORMONES IN PATIENTS WITH SEROUS MENINGITIS

Riabokon Yu. Zadyraka D.

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Serous meningitis of viral etiology is a current issue of modern health care due to the high frequency of severe forms, high lethality, the expansion of the etiopathogenesis spectrum, high percentage of etiologically unexplained serous meningitis due to the difficulties of laboratory decoding, the absence of specific treatment, with the exception of herpetic meningitis [1]. According to the European Federation of Neurological Associations, the incidence of meningitis in European countries varies from 2 to 5 per 100,000 people, and the mortality rate in recent years has almost not changed [2]. Particular attention deserves the functional consequences after meningitis in 35-70% of convalescents in the form of chronic fatigue, depression, sleep disturbance, asthenoneurotic or cerebro-asthenic syndrome, which indicates that the ideas about pathogenetic mechanisms of damage to nerve cells demand a deeper understanding [3].

In the course of neuroinfections in particular, a significant role is played by the state of adaptation processes, the reduction of which leads to metabolic disorders, gaining its own pathogenetic value. A key role in the depletion of regulatory and disruption of adaptation

mechanisms, and the appearance of a pathological disintegration reaction has a disturbance in the balance between the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system [4]. The leading role of the neuroendocrine system in the urgent adaptation to stress influences is also known, when the process of balancing the action of stress-activating and stress-limiting hormones is constantly taking place, the optimal ratio of which depends on the course of the disease [5]. There are studies on the role of autonomic disorders in neuroinfections, which are one of the main factors for the preservation of residual effects and limitation of adaptive capacity of the organism [6]. The neuro-endocrine abnormalities in patients with serous meningitis in different periods of the disease stay unclarified. In our opinion, in future the deepening of the perceptions of the above pathogenetic disorders will make it possible to determine the most appropriate medical correction.

The goal is to analyze the dynamics of indicators of the functional state of the autonomic nervous system in correlation with the changes of adrenocorticotrophic and somatotrophic hormones in patients with serous meningitis.

**Material and methods.** We examined 64 patients with serous meningitis (age 18-67) who were treated in the Department No 1 of the Zaporizhzhia Regional Infectious Diseases Clinical Hospital. Participants: 38 men, 26 women. Etiological decomposition of serous meningitis was performed on 25% (16 out of 64) patients: the polymerase chain reaction in the liquor revealed the nucleic acids of the Epstein-Barr virus (3), herpes simplex type 2 (1), adenovirus (1), Coxsackie enterovirus B<sub>5</sub> (2), simultaneous detection of Epstein-Barr and Coxsackie B<sub>5</sub> viruses (2); the immune enzyme method detected immunoglobulins G to the West Nile viral fever and their avidity (7).

The presence of manifestations of autonomic dysfunction in patients with serous meningitis was revealed using the Wein's questionnaire [7]. The functional state of the autonomic nervous system was assessed by computer cardiointervalometry, and specifically analyzed the spectral parameters of heart rate variability (HRV) according to standards developed by the working group of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology [8]. The research was conducted using the electrocardiographic diagnostic system CardioLab-2000 according to the standard method. Determined: Total power, ms<sup>2</sup> dispersion of R-R intervals throughout the segment 0.000-0.400 Hz, total power of the spectrum of neurohumoral regulation, characterizing the general effect of all spectral components on the sinus rhythm; VLF, ms<sup>2</sup> — power in the very low frequency range 0.003-0.040 Hz, very low frequency component of the spectrum, which reflects the influence of humoral factors on the sinus node; LF, ms<sup>2</sup> — power in the range of low frequencies 0.040-0.150 Hz, low frequency component of the spectrum, reflecting sympathetic activity; HF, ms<sup>2</sup> — power in the range of high frequencies 0.150-0.400 Hz, high frequency component of the spectrum, reflects the activity of the parasympathetic nervous system; LF norm, HF norm, % are relative indices that reflect the contribution of each spectral component to the spectrum of neurohumoral regulation; LF/HF - autonomic balance index.

The content of adrenocorticotrophic (ACTH) and somatotrophic (STH) hormones was determined by the method of immunoassay analysis using the DigiScan-400 device (Austria) in blood serum according to the methods suggested by the manufacturers (BIOMERICA, USA and DBC, Canada). All special researches were conducted at the Educational Medical Laboratory Center of ZSMU (the head — DMSc, Professor Abramov).

The examination of patients with serous meningitis was carried out during hospitalization, after a week of treatment and on discharge. All patients with serous meningitis in the course of inpatient treatment received a common therapy. Serous meningitis was predominantly moderate in severity (57-89.1%), severe course was observed in 7 (10.9%) patients. The absence of a statistical difference ( $p > 0.05$ ) in the parameters of HRV and the content of the investigated hormones, depending on the severity of the disease, allowed to combine patients with varying severity of the disease.

The data obtained were statistically processed in STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). In order to assess the validity of the differences between the quantitative features in the independent groups, the Mann-Whitney criterion was used, between the qualitative criteria  $\chi^2$ ; in dependent groups, the Wilcoxon criterion, the Spearman criterion was used for correlation analysis.

**Results and their discussion.** According to the results of the researches, it was found that when patients with serous meningitis were admitted to an infectious hospital, on average (3.5±0.3)

days of sickness, the general toxicosis, cerebrospinal, meningeal and vestibular-ataxic syndromes were dominant. The fever with a predominance of body temperature rise to febrile digits (23-35.9%) or hyperthermia (23-35.9%) was accompanied by a general weakness (51-79.7 %) and decreased appetite (41-64.1 %). In all patients, cerebral symptoms were characterized by pronounced cephalgia with predominant localization in the fronto-temporal lobe. Nausea was noted in 39 (60.9%) patients, one-time or repeated vomiting, which did not relieve, — 27 (42.2%) patients, 35 (54.7 %) patients complained of pain in movement or palpation of eyeballs and photophobia. The vestibular-ataxic syndrome of patients with serous meningitis was characterized by dizziness (28-43.8%), horizontal nystagmus (56-87. %), ataxia of varying degrees of severity during the Romberg's test (33-51.6%), one or two sides miss during the coordination finger-nose test (16-25.0%).

The presence of positive meningeal symptoms in 54 (84.4%) patients with serous meningitis did not raise doubts, however 34 (53.1%) patients had their dissociation, in 5 (7.8%) patients these symptoms were questionable. It should be noted that 5 (7.8%) patients' meningeal symptoms were negative; in these cases, only persistent cephalgia combined with a fever gave an opportunity to substantiate the necessity of lumbar puncture. All the patients had lymphocytic pleocytosis up to 154.5 (59.5; 287) cl/μl, protein content in 59 (92.2%) patients did not exceed the norm, in 6 (7.8%) patients the protein was elevated from 0,49 g/l to 1.65 g/l, in all patients, glucose and chloride in liquor did not exceed the norm.

Investigation of HRV indexes in patients with serous meningitis during hospitalization showed a decrease, compared to healthy people, of total power of the spectrum of HRV Total power by 38.2% ( $p < 0.05$ ), the power of the spectrum of influence of humoral systems (VLF) by 53,7% ( $p < 0.01$ ), as well as the power of the low-frequency oscillation (LF) spectrum by 63.8% ( $p < 0.01$ ) and the power of the high-frequency oscillation (HF) spectrum by 47.3% ( $p < 0.05$ ), which reflect, respectively, the activity of the sympathetic and parasympathetic parts of the autonomic nervous system. The autonomic imbalance in the direction of parasympathicotonia was manifested by an increase of 25.0% ( $p < 0.05$ ) of parasympathetic effects (HF norm) and a decrease of 15.8% ( $p < 0.05$ ) of the share of sympathetic effects (LF norm) in the general spectrum of vegetative regulation and the index of vegetative balance by 34.4% ( $p < 0.01$ ), compared with the corresponding parameters of healthy individuals (Table 1).

The detected changes in HRV indexes in patients with serous meningitis at the time of hospitalization were combined with a decrease in serum concentrations by almost 2-fold ( $p < 0.01$ ) and a 22.9% increase in blood serum concentrations in the blood serum ( $p < 0.01$ ), compared with healthy people (Table 2).

During the first week of treatment there was a certain regression of clinical symptoms due to the disappearance of vomiting during the first day, normalization of body temperature in 57 (89.1%) patients with (2.7±0.2) day, the disappearance of pain in motion or palpation of the eye apples and photophobia for two days, disappearance of the expressed general weakness on (5.7±0.2) day, cephalgia on (5.2±0.2) day, appetite restoration on (3.6±0.3) day. A review of patients showed that after a week of treatment, the incidence of meningeal symptoms decreased to 54.7% (35 out of 64,  $p < 0.01$ ), nystagmus to 40.6% (26 out of 64,  $p < 0.01$ ), instability during the Romberg's test up to 32.8% (21 out of 64,  $p < 0.01$ ), dizziness up to 18.8% (12 out of 64,  $p < 0.01$ ), duration of violations in performing finger throat test was (4.4±0.4) days.



Table 1. Dynamics of spectral parameters of HRV in patients with serous meningitis Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Indicator	Healthy people (n=30)	Patients with serous meningitis (n=64)		
		at hospitalization	after a week of treatment	at the discharge
Total power, ms <sup>2</sup>	1952.3 (1394.8; 2671.5)	1207.0 <sup>1</sup> (641.6; 2205)	1407 <sup>1</sup> (360.3; 2221)	1842.6 <sup>2</sup> (1243.2; 2380.4)
VLF, ms <sup>2</sup>	868.6 (665.1; 1594.7)	402.1 <sup>1</sup> (266; 870)	355.9 <sup>1</sup> (148.5; 681.9)	521.4 <sup>1,3</sup> (328.5; 666.4)
LF, ms <sup>2</sup>	847.1 (563.7; 1289)	307.6 <sup>1</sup> (170; 609.6)	358.6 <sup>1</sup> (107.7; 606.6)	581.3 <sup>1</sup> (219.4; 773.5)
LF norm, %	61.2 (52.9; 69.2)	51.5 <sup>1</sup> (35.8; 66.9)	52.7 <sup>1</sup> (32.6; 63.9)	52.5 <sup>1</sup> (43.0; 60.6)
HF, ms <sup>2</sup>	681 (417.9; 889)	359.4 <sup>1</sup> (84.4; 790.1)	362.4 <sup>1</sup> (72; 717.9)	527.6 (325.1; 795.6)
HF norm, %	38.8 (30.9; 50.3)	48.5 <sup>1</sup> (33.1; 64.2)	47.3 <sup>1</sup> (36.1; 64.7)	47.5 <sup>1</sup> (39.4; 57.0)
LF/HF	1.6 (1; 2.3)	1.05 (0.6; 2) <sup>1</sup>	1.1 (0.5; 2.3) <sup>1</sup>	1.1 (0.8; 1.5) <sup>1</sup>

notes: <sup>1</sup> — the difference is reliable compared to healthy persons ( $p < 0.04-0.001$ ); <sup>2</sup> — compared to indicators at hospitalization ( $p < 0.05-0.001$ ); <sup>3</sup> — compared to the second week of treatment ( $p < 0.03-0.001$ )

Table 2. Dynamics of the content of ACTH and STH in the serum of serum meningitis Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ )

Indicator	Healthy people (n=30)	Patients with serous meningitis (n=64)		
		at hospitalization	after a week of treatment	at the discharge
ACTH, pg/ml	6.95 (5.33; 7.64)	8.54 <sup>1</sup> (7.67; 9.34)	10.75 <sup>1,2</sup> (9.54; 13.21)	8.67 <sup>1,3</sup> (7.77; 9.76)
STH, pg/ml	4.15 (3.6; 5.28)	2.08 <sup>1</sup> (1.64; 2.57)	1.43 <sup>1,2</sup> (0.84; 2.07)	2.87 <sup>1,3</sup> (1.44; 3.81)

notes: <sup>1</sup> — the difference is reliable compared to healthy persons ( $p < 0.04-0.001$ );

<sup>2</sup> — compared to indicators at hospitalization ( $p < 0.05-0.001$ ); <sup>3</sup> — compared to the second week of treatment ( $p < 0.03-0.001$ )

However, it should be noted that during this period of observation there was a predominance of both subjective and objective signs of autonomic dysfunction in most patients (57-89.1%), which appeared to be fatigued predominantly in the second half of the day (46-71.9%), periodic cephalic syndrome and meteosensitivity (32-50.0%), sleep disorders (24-37.5%), and 44 (68.8%) of patients had palatal tremor of the eyelids, upper limbs and tongue. The presence of autonomic dysfunction is confirmed by the sum of points (25.5±0.6) by the Wein's questionnaire, which exceeded the reference value by 70%.

Analysis of the studied parameters in one week of treatment showed an progression in the imbalance of neuroendocrine regulation due to the continuing increase ( $p < 0.05$ ) of the content of ACTH and the decrease ( $p < 0.05$ ) of the content of STH in serum (Table 2) with statistically unchanged, compared to hospitalization, HRV indicators (Table 1).

According to the results of control lumbar puncture, which was performed on (12.5±1.2) day of treatment, decrease ( $p < 0.01$ ) of lymphocytic pleozytosis was noted to 29.0 (14.0; 75.0) cl/μl and the normalization of protein content in all patients. The incidence of clinical manifestations of autonomic dysfunction in the period of convalescence decreased ( $p < 0.05$ ), however, at the time of discharge, a part of the reconvalescents (15-23.4%) remained fatigue (10-15.6%), cephalgia and meteosensitivity (9-14.1%), postural tremor of the eyelids and upper limbs (9-14.1%), sleep disturbances (7-10.9%). During this period, the reconvalescents score according to the Wein's questionnaire decreased ( $p < 0.01$ ), compared to the previous observation period, but remained at 16 % below the reference value.

An analysis of the dynamics of the spectral indexes of the HRV noted some positive changes at the time of the discharge, namely, an increase in the total power of the total power spectrum ( $p < 0.05$ ) and the spectrum of high frequency oscillations (HF), which during this period did not differ from the indicators of healthy individuals ( $p > 0.05$ ). However, the power of the spectrum of the influence of the humoral systems (VLF) and the low-frequency oscillation spectrum (LF) remained lower ( $p < 0.01$ ) than in healthy people. These disorders caused stable maintenance of the signs of autonomic dysfunction with manifestations of parasympathetic cononia, which was confirmed by the lower ( $p < 0.05$ ) share of sympathetic effects (LF norm), increased ( $p < 0.05$ ) parasympathetic influences (HF norm) in the general spectrum of vegetative regulation and correspondingly a decrease in the index of vegetative balance ( $p < 0.05$ ), compared to the parameters of healthy individuals (Table 1). These changes were combined with the preservation of endocrine disorders. Despite the statistically significant ( $p < 0.05$ ) dynamics of the restoration of the content of ACTH and STH in the blood serum at the time of discharge, compared to the previous observation period, these indicators did not normalize during the reconvalescence period (Table 2).

Functional connections between parameters of neuro-endocrine regulation in patients with serous meningitis confirmed feedbacks found between the contents of serum ACTH and performance power of general spectrum of autonomic regulation ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.05$ ) indicator LF norm ( $r = -0.32$ ,  $p < 0.05$ ) and autonomic regulation index ( $r = -0.38$ ,  $p < 0.05$ ) as well as a direct link between ACTH content and HF norm measure ( $r = 0.27$ ,  $p < 0.05$ ).

Rate of STH content in blood serum also had a correlative relationships with HRV parameters, namely direct relations with metrics LF norm ( $r=0.34$ ,  $p<0.05$ ) and autonomic regulation index ( $r=0.36$ ,  $p<0.05$ ), as well as feedback with HF norm ( $r=-0.32$ ,  $p<0.05$ ).

Modern views on the pathogenesis of meningitis indicate the involvement of a large number of pathogenetic mechanisms in their development. Most of these mechanisms are associated with violations of neurotrophic processes, stressful effects on the body of infectious agents, hypoxic-ischemic lesions of the nervous tissue, which both directly and indirectly lead to damage to neurons, resulting in the development of severe complications and even irreversible changes in the central nervous system [6,9]. Data from modern scientific literature show that in meningitis patients' development of autonomic dysfunction, behavioral and emotional-volitional disorders, convulsions and motor disorders are characteristic, which are one of the main factors of reducing the quality of life and limiting the adaptive capacity of the organism to the environment [10]. According to the data obtained in our study, patients with serous meningitis during the hospitalization were dominated by general toxicosis, cerebrospinal, meningeal and vestibular-ataxic syndromes in the clinical picture, but changes in the spectral parameters of HRV and hormones of ACTH and STH indicated that there was a marked imbalance with a change in the functional activity of the vegetative nervous system towards vagotonia. Conducting of treatment contributed to certain positive changes in the parameters of neuro-endocrine regulation, however, at the time of the discharge stored as indicated changes in parameters, as well as clinical manifestations of autonomic dysfunction in every fifth reconvalescent. The data of modern literature also indicates that more than half of the reconvalescents of neuroinfections are formed by various residual phenomena due to the long persistence of pathogens and immunopathological reactions in the central nervous system [11]. The most common symptoms are cerebrospinal, astenovegetative, hypertensive and diencephalic syndromes, which are one of the major factors in reducing the quality of life and limiting the adaptive capacity of the organism to the environment [12].

The formation of neuro-endocrine dysregulation in patients with serous meningitis has certain pathogenetic explanations. It has been established that hypoxia and inflammatory processes in the central nervous system, which are one of the main pathognomonic links in meningitis, lead to symptoms of loss of the function of the sympathetic department of the autonomic nervous system, as well as the lack of vegetative secretion [13]. In this case, the parasympathicotonia, which develops against the background of pathological vegetative reactivity, in modern physiology is considered a pathological form of psycho-vegetative syndrome, a reaction of disintegration [14]. Under the conditions of the stressors, the process of balancing the action of the STH and ACTH, which depends on the optimal ratio of which the course of neuroinfection depends on the optimum balance, constantly leads to the development of neuro-immuno-endocrine disorientation [15]. The aforementioned causes the prospect of further research in this direction and the search for the most optimal ways of correction of neuroendocrine disorders in patients with serous meningitis.

#### Conclusions.

1. At hospitalization, general toxicosis, cerebrospinal, meningeal and vestibular atactic syndromes dominated in the clinical picture of serous meningitis, however, changes in the

spectral parameters of HRV indicated that there was a marked imbalance with a shift in the functional activity of the autonomic nervous system toward vagotonia. These changes were combined with a lower content of STH (2 times,  $p<0.01$ ) and a higher content of ACTH (22.9 %,  $p<0.01$ ) in serum, compared with healthy people.

2. In patients with serous meningitis from the second week of treatment, against the backdrop of the regression of intoxication and meningeal syndromes, clinical signs of autonomic dysfunction dominated with an increase in the mean score of 70% according to the Wein's questionnaire, progression of the imbalance of neuroendocrine regulation due to continued increase ( $p<0.05$ ) of the ACTH content and a decrease ( $p<0.05$ ) of the STH content in serum, with statistically unchanged, compared with hospitalization, of HRV parameters ( $p>0.05$ ).

3. The period of reconvalescence of serous meningitis was characterized by the preservation of clinical signs of autonomic dysfunction in 20.7% of patients, preservation of vegetative imbalance toward vagotonia in combination with endocrine disorders, normalization of the total power of the HRV spectrum and the spectrum of high frequency oscillations (HF), indicating the expediency of further research to develop ways to correct these violations.

#### REFERENCES

1. Mount H.R., Boyle S.D. Aseptic and Bacterial Meningitis: Evaluation, Treatment, and Prevention // American family physician. 2017;5(96):314-322.
2. Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Поліщук В.А., Свістільнік Т.В. Огляд останніх практичних рекомендацій Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS) по діагностиці та веденню хворих на бактеріальний менингіт // Міжнародний неврологічний журнал. 2011;8(46):83-95.
3. McGill F., Griffiths M., Bonnett L., Geretti A., Michael B., Beeching N. et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study // The Lancet Infectious Diseases. 2018;18(9):992-1003.
4. Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, Rabinstein AA, Dolce G, Hendricks HT. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria // J Neurotrauma. 2014;31(17):1515-20.
5. Kavoussi P., Costabile R., Salonia, A. Clinical urologic endocrinology. London: Springer London; 2013.
6. Михайлова Е.В. Психовегетативний синдром у дітей після перенесених нейроінфекцій і методи його корекції // Лічне дело. 2011;1:36-40.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Москва: ООО МИА; 2003.
8. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. 1996;3(17):354-381.
9. Leibovitch EC, Jacobson S. Vaccinations for neuroinfectious disease: a global health priority // Neurotherapeutics 2016;13:562-570.
10. Chaudhuri A., Martin P., Kennedy P., Steiner I. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults // European Journal Of Neurology. 2008;5(7):649-659.

11. Deigendesch N., Stenzel, W. Acute and chronic viral infections. Handbook Of Clinical Neurology. ELSEVIER; 2018 p. 227-243.
12. Макарова Т.Е., Обухова Г.Г. Роль нейроспецифических белков в патогенезе бактериальных гнойных менингитов у детей // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2011;8; 73-78.
13. Матяш В.І., Ралець Н.В., Панасюк О.Л. Характеристика компенсаторно-адаптативних механізмів залежно від тяжкості перебігу менингоенцефаліту // Український нейрохірургічний журнал. 2013;3:65-67.
14. Van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2007; 22: 613-26.
15. Иванова В.В., Говорова Л.В., Ербаская А.В., Алексеева Л.А. Особенности ответа на воспалительный процесс у детей с высокой и низкой активностью свободно-радикального окисления в лимфоцитах в остром периоде заболевания в различных этнических группах // Журнал инфектологии. 2012;3(4):46-52.

## SUMMARY

### DYNAMICS OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM FUNCTIONAL STATE IN INTERACTION WITH THE CHANGES IN ADRENOCORTICOTROPIC AND SOMATOTROPIC HORMONES IN PATIENTS WITH SEROUS MENINGITIS

Riabokon Yu. Zadyraka D.

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The study included 64 patients with serous meningitis, in which the heart rate variability (HRV) spectrum, the content of ACTH and STH in serum was studied in the course of the commonly accepted treatment. The purpose of the study was to analyze the dynamics of indicators of functional state of the autonomic nervous system in correlation with changes of adrenocorticotrophic and somatotrophic hormones in patients with serous meningitis. According to the results, serous meningitis were predominantly moderate in severity, with generalization in the clinical picture dominated through general toxicosis, general cerebral and meningeal syndromes, but changes in the spectral parameters of HRV showed a marked imbalance with a shift in the functional activity of the autonomic nervous system towards vagotonia in combination with an ACTH level increase and STH decrease in serum ( $p < 0.01$ ). The purpose of the study was to analyze the dynamics of indicators of functional state of the autonomic nervous system in correlation with changes of adrenocorticotrophic and somatotrophic hormones in patients with serous meningitis. According to the results, serous meningitis were predominantly moderate in severity, with generalization in the clinical picture dominated by general toxicosis, general cerebral and meningeal syndromes, but changes in the spectral parameters of HRV showed a marked imbalance with a shift in the functional activity of the autonomic nervous system towards vagotonia in combination with an ACTH level increase and STH decrease in serum ( $p < 0.01$ ).

**Keywords:** serous meningitis, heart rate variability, hormones.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ИЗМЕНЕНИЯМИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО И СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

Рябокони Ю.Ю., Задырака Д.А.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

В исследование включены 64 больных серозными менингитами, которым в динамике общепринятого лечения исследовали спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (ВРС), содержание аденокортикотропного (АКТГ) и соматотропного (СТГ) гормонов в сыворотке крови. Целью исследования явился анализ динамики показателей функционального состояния вегетативной нервной системы во взаимосвязи с изменениями аденокортикотропного и соматотропного гормонов у больных серозными менингитами. В результате установлено, что серозные менингиты имели, преимущественно, среднетяжелое течение, при госпитализации в клинической картине доминировали общеинтоксикационный, общемозговой и менингеальный синдромы, однако изменения спектральных параметров ВРС свидетельствовали о наличии выраженного дисбаланса со сдвигом функциональной активности вегетативной нервной системы в сторону ваготонии в сочетании с повышением уровня АКТГ и снижением СТГ в сыворотке крови ( $p < 0,01$ ). Проведение лечения способствовало определенным позитивным изменениям в параметрах нейро-эндокринной регуляции, однако на момент выписки сохранялись как указанные изменения параметров, так и клинические проявления вегетативной дисфункции у каждого пятого реконвалесцента. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований для разработки способов коррекции этих нарушений.

რეზიუმე

ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დინამიკა სეროზული მენინგიტით დაავადებულ პაციენტთა ადრენოკორტიკოტროპული და სომატოტროპული ჰორმონის ცვლილებებთან ურთიერთკავშირში

ი.უ. რიაბოკონი, დ.ზადირაკა

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევაში მონაწილეობდა სეროზული მენინგიტით დაავადებული 64 პაციენტი, რომელთაც სტანდარტული მკურნალობის დინამიკაში ჩატარდათ გულის რიტმის ვარიაბელობის (გრვ) სპექტრალური მაჩვენებლების კვლევა, სისხლის შრატში ადრენოკორტიკოტროპული (აკტპ) და სომატოტროპული (სტპ) ჰორმონების შემცველობის დადგენით. კვლევის მიზანს შეადგენდა სეროზული მენინგიტით დაავადებულ პაციენტებში ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დინამიკის ანალიზი

აკტობა და სტობა ცვლილებებთან ურთიერთკავშირში. მიღებული შედეგების მიხედვით დადგინდა, რომ სეროზული მენინგიტები უპირატესად საშუალო სიმძიმით მიმდინარეობს, ჰოსპიტალიზაციის კლინიკურ სურათში დომინირებს ზოგადი ინტოქსიკაციის, ცერებრალური და მენინგეალური სინდრომები, თუმცა, გრუს სპექტრალური პარამეტრების ცვლილებები მოწმობდნენ გამოხატული დისბალანსის არსებობაზე ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ფუნქციური აქტივობის გადახრით ვაგოტონიის მიმართულებით, რომელიც შესამე-

ბული იყო სისხლის შრატში აკტის დონის გაზრდასა და სტობის დონის შემცირებასთან. ჩატარებული მკურნალობა ხელს უწყობს გარკვეულ პოზიტიურ ცვლილებებს, ნეიროენდოკრინული პარამეტრების რეგულირებაში, მაგრამ გამოწერის დროსაც აღინიშნებოდა, როგორც მოცემულ პარამეტრთა ცვლილებები, ასევე ვეგეტატიური დისფუნქციის კლინიკური გამოვლინებები ყოველ მესამე რეკოვალესცენტში. მიღებული მონაცემები მოწმობენ შემდგომი კვლევის მიზანშეწონილობას მოცემულ დარღვევათა კორექციის საშუალებათა შემუშავების მიზნით.

## ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ КЛЕЩЕВОЙ ИНВАЗИИ (DEMODEX FOLLICULORUM) В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Читанава Л.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии, Грузия*

Этиология розацеа по сей день остается неизвестной. Согласно современной гипотезе, розацеа развивается вследствие совокупности аномалии структуры капилляров и нервных волокон кожи [6,8,9]. Хроническое воспаление является признаком розацеа и основой многих клинических симптомов заболевания. Патофизиологические механизмы формирования розацеа включают сосудистые нарушения, нейрососудистый компонент, воспаление с активацией врожденного иммунитета и Demodex folliculorum. [4,5].

К риск-факторам развития розацеа относятся: нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной системы, первичные патологические сосудистые реакции, роль компонентов калликреин-кининовой и свертывающей систем [7].

Результаты исследований о роли клеща противоречивы. Роль в развитии розацеа клеща, являющегося комменсалом кожной микробиоты, в настоящее время определяется как собственно клещевая инвазия, а также, что наиболее важно, иммунологически опосредованный дефект антипаразитарных факторов защиты, включая дефицит CD4+, CD95+ лимфоцитов. Таким образом, клещ активирует иммунные механизмы у предрасположенных к розацеа больных, являясь триггером формирования папулезного и/или пустулезного подтипа розацеа.

Несмотря на то, что данные последних исследований [10,11] подтверждают значение клеща как ключевого фактора, по крайней мере, при некоторых подтипах розацеа, папуло-пустулезная форма розацеа диагностируется и при нормальном количестве клещей и предполагается роль по сей день не известных пусковых факторов.

Противоречивость данных о пусковой роли клеща в патогенезе различных форм розацеа указывает на актуальность проводимого исследования.

Целью исследования явилось определение зависимости плотности заселения клещей от некоторых параметров функционального состояния кожи лица, расположения кожного процесса и клинической формы дерматоза у больных розовыми угрями.

**Материал и методы.** Наблюдались 55 больных розацеа - 38 женщин и 17 мужчин в возрасте от 30 до 65 лет с длительностью заболевания от 6 до 10 лет, из них у 20 наблю-

далась эритематозно-телеангиэктатическая форма (ЭТР), у 35 - папуло-пустулезная (ППР) форма розацеа. Идентификацию клеща осуществляли с помощью микроскопирования. Методика его проведения состоит в следующем: соскоб кожи лица накладывается на предметное стекло, материал забирали одновременно с разных участков лица (лоб, щеки и подбородок), на него наносили 1 мл щелочи (KOH или NaOH) и фиксировали покровным стеклом. При микроскопии особое внимание уделялось количеству клещей в препарате. С целью большей объективизации акарологического диагноза ввели диагностический коэффициент: ОКС (общий клещевой счет)

$$\text{ОКС} = p \cdot S \text{ см}^2, \text{ где } p - \text{плотность на } 1 \text{ см}^2$$

При изучении функциональных особенностей кожи лица использован биоимпедансный анализатор (БИА) кожи. Функции кожного барьера лица (время определения 6 секунд) определялись по следующим параметрам: содержание влаги (влажность), содержание кожного сала (жирность), мягкость или сухость. Анализ кожи проводили спустя 15-20 минут после ее очищения, так как считается, что именно в это время нет пота, пыли на коже и результат анализа наиболее соответствует реальности. Изучение функциональных параметров кожи лица проводилось с учетом особенностей клинической формы и расположения кожного патологического процесса. Учитывая особенности расположения высыпных элементов, выделили несколько типов расположения эф-флюоресценций:

- центральный тип, при котором высыпания локализуются преимущественно в области Т-зоны (центральная часть лба, надпереносье, спинка и крылья носа, носогубная зона, центральная часть подбородка) - зоны наибольшей плотности сальных желез;
- медиальный тип - высыпания находятся преимущественно в области лобных бугров, центральной части щек и области подбородочного выступа;
- асимметричный тип - высыпания обнаруживаются только с одной стороны лица;
- латеральный тип, при котором высыпания располагаются в боковых областях лица;
- тотальный тип - высыпания расположены равномерно по всей поверхности.



**Результаты и их обсуждение.** Анализ причин, провоцирующих развитие розацеа выявил основные факторы, вызывающие заболевание: инсоляция - 15 (25%) случаев, стресс - 15 (25%), температура - 10 (20%), алкоголь - 10 (20%), пища - 5 (10%) случаев. Диагностика розацеа осуществлялась с учетом основных (транзиторная эритема, стойкая эритема, папулы, пустулы, телеангиоэктазии) и второстепенных (чувство жжения и болезненность, локализация в центральной части лица, отек, поражение кожи век и конъюнктивы, формирование фим) признаков. Все пациенты предъявляли жалобы на зуд кожи в местах высыпаний, из них 28 (56%) отмечали зуд легкого характера, 21 (23%) - зуд средней интенсивности и 6 (10%) - ощущение распирания, жара, стягивания, чувство ползания под кожей. Площадь поражения кожи лица у больных составляла 35,2±4,9%. При папуло-пустулезной форме наиболее часто высыпные элементы наблюдались на фоне жирной, гиперемированной кожи. Для этой формы характерно наличие фолликулярных папул величиной от 4 до 7 мм от сиреневато-розового до красного цвета, овальной формы с конической верхушкой. На поверхности папул иногда определяли нежный пузырек, заполненный мутноватым содержимым, отмечалась поверхностная пустула, окруженная плотным инфильтратом, тенденция к парной группировке элементов, при этом элементы не сливались и не изменяли форму.

При изучении сезонности заболевания получены следующие результаты: наиболее часто обострение возникало в жаркое летнее время (n=39) или высыпания носили постоянный характер (n=16).

По особенностям расположения высыпных элементов наблюдаемые пациенты распределились следующим образом: 13 пациентов - центральный тип; 15 - медиальный; 1 пациент - асимметричный; 10 пациентов - латеральный; 16 пациентов - тотальный тип (таблица 1).

С целью установления значения интенсивного размножения сапрофитных клещей в развитии розацеа определено их число на 1 см<sup>2</sup> у больных. Количество клещей 2-3 на единицу площади оценивалось как легкая степень интенсивности размножения клещей, от 2 до 5 - средняя степень плотности заселения клещей и более 5 - высокая степень.

При относительно выраженных формах (папуло-пустулезная форма) заболевания проявлялась коррелятивная

связь между тяжестью патологического процесса и плотностью высевания клещей (таблица 2).

Из таблицы 2 явствует наиболее высокий показатель плотности размножения клещей наблюдается при тотальном, медиальном и центральном типах расположения высыпаний [7,10,14].

Определение некоторых параметров функционального состояния кожи лица с помощью БИА анализатора выявило значительное отклонение от нормы. Эти параметры коррелировали с клинической формой и расположением кожного процесса. Так, у больных с эритематозно-телеангиоэктатической формой отмечалось понижение влажности, жирности и повышение сухости кожного покрова.

При центральном типе, при котором высыпания локализируются преимущественно в области Т-зоны, зоны наибольшей плотности сальных желез, БИА анализатор кожи выявил повышение сальности и влажности кожного покрова лица.

При оценке этих параметров при тотальном типе поражения показатели жирности, влажности и сухости варьировали соответственно интенсивности анатомического расположения сальных желез. При сопоставлении этих параметров с плотностью выявления клещей показатель больше 5 на 1 см<sup>2</sup> выявлен у больных ППР с центральным и тотальным расположением высыпаний.

Соответственно клиническим формам розацеа при ППР доминирует центральное, медиальное и тотальное расположение; при ЭТР - медиальное и центральное расположение.

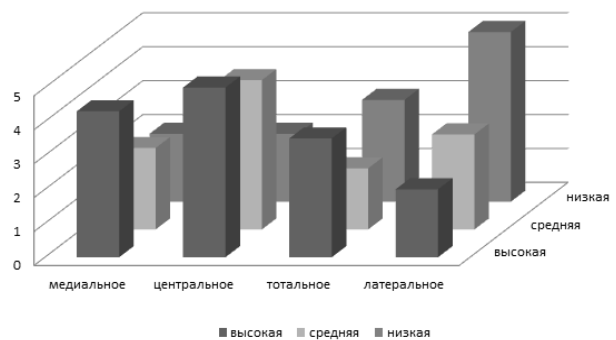


Диаграмма. Зависимость плотности заселения клещей от расположения эффоресценций

Таблица 1. Распределение больных по клиническим проявлениям и расположению морфологических элементов

Клинические формы розацеа	Особенности расположения высыпных элементов у наблюдаемых больных				
	центральный	медиальный	ассиметричн.	латеральн.	тотальн.
Эритематозно-телеангиоэктатическая форма (ЭТР)	10	7			3
Папуло-пустулезная форма (ППР)	14	10		1	10

Таблица 2. Распределение больных по показателям интенсивности размножения клеща и расположению морфологических элементов

Тип расположения морфологических элементов	Интенсивность размножения клеща по их числу на 1 см <sup>2</sup>		
	низкая	Средняя	Высокая
центральный	3	8	14
медиальный	5	5	7
ассиметричный			
латеральный	2	1	
тотальный	1	5	10

Анализ результатов, полученных при исследовании роли клеща в патогенезе розацеа, позволяет заключить, что у больных розацеа выявлена корреляционная связь между ростом плотности заселения клещей и типом расположения морфологических элементов, параметрами эпидермального барьера кожи лица, а также тяжестью заболевания (при папуло-пустулезных формах розацеа зафиксировано интенсивное размножение клещей), что, со своей стороны, доказывает роль клеща как одного из частых, но не обязательных патогенетических факторов в развитии этого дерматоза, особенно его папуло-пустулезных форм.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бутов Ю.С. Клинические особенности и вопросы классификации демодекоза. Рос. журн кож и вен бол: 2003; 53-58.
2. Ахобадзе А.Ф. Демодекоз. Железница Справочник по медицинской косметике. М.;1975: 59.
3. Hsu C., Lee J. Demodiosis a clinicopathological study J / Am.Acad. Dermatol. 2009; 42: 453-462.
4. Самоделькина К.А., Короткий Н.Г., Маяцкая Т.В. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа. Клини. дерм и венер. 2012; 3: 4-15.
5. Лоуэлл А., Голдсмит Стивен И.Кац Барбара А. Джилккест Эми С. Паллер Дэвид Дж, Леффель Клаус Вольф. Дерматология Фицпатр в клинической практике 2015; 1019 -1028.
6. Plewig Landthaler, Burgdorf Hertl. Ruzicka Braun - Falco's Dermatology, Venerology und Allergology 6 Auflage. Springer: 2012; 1219 – 1222.
7. Abram K., Silm H., Maaros H-I, Ona M. Risk factors associated with rosacea. JEADV 2010; 565-572.
8. Wilkin J, Dahl M, Detmar M . et al. Standart grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea, J Am Acad Dermatol. 2004; 50; 907-912.
9. Del Rosso IQ, Gallo RI, Tangheiti E, Webster G, Thiboutot D. An evolution of potencial correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations and management of rosacea. Cutis 2013; 91 (3Suppl): 1-8.
10. Taieb A., Khemis A., Ruzicka W Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0,75% cream ^ 36 - week extension of the ATTRACT randomized study JADV 2016;30, 829-836.
11. Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. JADV 2012; 26; 19-28.

## SUMMARY

### THE RATIONALE FOR THE POSSIBLE ROLE OF DEMODEX FOLLICULORUM IN THE PATHOGENESIS OF ROSACEA

Tsiskarishvili Ts., Katsitadze A., Tsiskarishvili N., Chitanava L.

Tbilisi Medical University, Department of Dermatology and Venerology, Georgia

The purpose of the study was to study the frequency of detection and population density of the mite in rosacea patients depending on the clinical form, the location of the morphologi-

cal elements on the face and some parameters of the functional state of the skin.

We observed 55 patients (38 women and 17 men) aged from 30 to 65 years old with disease duration from 6 months to 10 years. According to clinical forms, 35 had PPR and 20 - ETR (erythematous - telangiectatic rosacea). By location of the rash elements, the following types are distinguished: central, medial, asymmetric, lateral, and total. The mite was identified by a microscopic method. The functions of the skin barrier of the face skin: moisture, oiliness, dryness were determined using a bioimpedance analyzer (BIA). As shown by the results of the study of the above parameters in the observed patients, a high density of the mite population ( $> 5$  per  $\text{cm}^2$ ) was noted in cases of total, medial and central type of their location.

This indicator was in direct correlation with parameters such as skin fat content and moisture. 75% of patients in this group were diagnosed with PPR. In the group of patients with medium and low population density of mites ( $< 5$  per  $\text{cm}^2$ ), the lateral, asymmetric and central type of their location were dominated in 65% of patients with ETNR. This group of patients showed low levels of skin fat and moisture, relatively high rates of dryness. Thus, the population density of the mites is dependent on the intensity of the anatomical location of the sebaceous glands of the face skin.

An analysis of the results obtained in the study of the role of mite in the pathogenesis of rosacea led us to the conclusion: in rosacea patients, a correlation was found between the increase in the population density of mites, the type of element arrangement and the severity of dermatosis, which proves the role of the mite as one of the most frequent but not obligatory pathogenetic factors in the development of this dermatosis, especially its papulopustular form.

**Key words:** skin diseases, mite in rosacea patients, population density of mites, rosacea pathogenesis.

## РЕЗЮМЕ

### ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОЙ РОЛИ КЛЕЩЕВОЙ ИНВАЗИИ (DEMODEX FOLLICULORUM) В ПАТОГЕНЕЗЕ РОЗАЦЕА

Цискаришвили Ц.И., Кацитадзе А.Г., Цискаришвили Н.В., Читанава Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент дермато-венерологии, Грузия

Целью исследования явилось определение зависимости плотности заселения клещей от некоторых параметров функционального состояния кожи лица, расположения кожного процесса и клинической формы дерматоза у больных розовыми угрями.

Наблюдались 55 больных (38 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 30 до 65 лет с длительностью заболевания от 6 мес. до 10 лет, из них у 20 наблюдалась эритемато-телеангиэктатическая форма (ЭТР), у 35 - папуло-пустулезная (ППР). По расположению высыпных элементов выделены следующие типы: центральный, медиальный, асимметричный, латеральный, тотальный. Идентификацию клеща осуществляли микроскопическим методом. Функции кожного барьера кожи лица (влажность, жирность, сухость) определяли с помощью биоимпедансного анализатора. Результаты исследования вы-

явили высокую плотность заселения клеща (>5 на см<sup>2</sup>) при тотальном, медиальном и центральном типах расположения элементов. Этот показатель находится в прямой корреляции с такими параметрами как жирность и влажность кожи. У 75% больных диагностирована ППР. В группе больных с средней и низкой плотностью заселения клещей (<5 на см<sup>2</sup>) доминировали латеральный, ассиметричный и центральный типы расположения элементов, 65% составили больные ЭТР. У этой группы больных наблюдались низкие показатели жирности и влажности, относительно высокие показатели сухости.

Таким образом плотность заселения клеща находится в зависимости от интенсивности анатомического расположения сальных желез кожи лица

Анализ результатов, полученных при исследовании роли клеща в патогенезе розацеа, позволяет заключить, что у больных розацеа существует корреляционная связь между ростом плотности заселения клещей, типом расположения элементов и тяжестью дерматоза, что, со своей стороны, доказывает роль клеща как одного из частых, но не обязательных патогенетических факторов в развитии розацеа, особенно его папуло-пустулезной формы.

### რეზიუმე

ტკიპა *Demodex folliculorum* - ის როლი როზაცეას პათოგენეზში

ც.ი. ცისკარიშვილი, ა. კაციტაძე, ნ.ვ. ცისკარიშვილი, ლ. ჭითანავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოვენეროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტკიპას აღმოჩენის სიხშირის, მისი დასახლების ინტენსივობის განსაზღვრა როზაცეას სხვადასხვა კლინიკური ფორმით დაავადებულებში, სახეზე მორფოლოგიური ელემენტების განლაგების და სახის კანის ფუნქციური სტატუსის ზოგიერთი პარამეტრის გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია როზაცეათი დაავადებულ 30-65 წლის ასაკის 55 ავადმყოფი, მათ შორის 38 ქალი და 17 მამაკაცი. 20 პაციენტს დაუდგინდა ერთეულ-ტელეანგიექტაზიური, ხოლო 35 პაპულო-პუსტულური ფორმა. ტკიპას აღმოჩენის მიზნით ჩატარდა სახის კანის ანაფხეკის მიკროსკოპული დათვალიერება, განისაზღვა ტკიპას დასახლების ინტენსივობა. სახის კანის ფუნქციური სტატუსის პარამეტრების (ტენიანობა,

სიმშრალე და ცხიმინობა) შესწავლა განხორციელდა ბიომიკროსკოპული ანალიზატორის მეშვეობით. მორფოლოგიური ელემენტების განლაგების გათვალისწინებით გამოიყოფილ იქნა შემდეგი ტიპები: მედიალური, ცენტრალური, ტოტალური, ასიმეტრიული, ლატერალური.

კვლევის შედეგად როზაცეათი დაავადებულ პაციენტებში გამოვლინა პირდაპირი კორელაცია ტკიპას სიმჭიდროვის ზრდასა და დაავადების სიმძიმეს შორის (პაპულო-პუსტულური ფორმა).

დადგენლია ასევე კავშირი გამონაყარის განლაგების და კანის ფუნქციური სტატუსის პარამეტრებს შორის, რაც, თავის მხრივ მიუთითებს ტკიპას როლზე როზაცეას განვითარებაში.

## FEATURES OF MICROBIOTA IN PSORIATIC DISEASE: FROM SKIN AND GUT PERSPECTIVES (REVIEW)

<sup>1</sup>Algazina T., <sup>2</sup>Yermekbayeva B., <sup>1</sup>Batpenova G., <sup>3</sup>Kushugulova A.

<sup>1</sup>Nur-sultan (Astana) Medical University; <sup>2</sup>Corporate Fund "University Medical Center", Nur-sultan (Astana); <sup>3</sup>Republican Public Union "Kazakhstan Association of Human Microbiome Research", Nur-sultan (Astana), Kazakhstan

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory disease that occurs in 2-4% of people worldwide affecting skin and in 30% of cases joints (psoriatic arthritis) [1]. It is characterized by recurrent skin plaques, epidermal keratinocytes hyperproliferation, and thickening of the skin [2,3]. Psoriasis is also noted with the increased abundance of immune cells and inflammatory biomarkers both on local and systemic levels. Along with the symptoms, psoriasis increases susceptibility to cardiovascular diseases, autoimmune diseases including diabetes, which further diminishes quality of life and elevates burden of disease

[4]. Psoriasis occurs in both sexes predominantly before age of 40 (peak is between 16 and 22 years) in 70% of cases [5].

Psoriasis has been implicated with both nature and nurture including genetic predisposition, environmental risk factors, and microbiota composition. For example, one can speculate from genetic studies psoriasis symptoms may develop due to genetic mutations in corresponding genes of immune system, which can react abnormally to bacterial antigens [6]. Meanwhile, others can argue for a specific bacterial composition resulting in psoriasis development.

Nevertheless, many researchers still support the idea of psoriasis as an autoimmune disease probably due to conflicting data, chronic inflammatory condition, and overall undeciphered cause of the disease.

An increasing evidence suggest the role of microbiome, especially in guts, in chronic inflammatory pathologies including inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, and psoriasis [7-11]. Indeed, the human microbiota provides the organism with the nutrients and modulates the immune system. Interestingly, approximately 90% of all gut germs are similar in healthy people and compose a 'core' microbiome [12]. Diet, infections, drug use, and traumas are major factors influencing human microbiome and may play a role in psoriatic exacerbations [13-15].

Gut microbiota can regulate the immune system not only locally, but it also possibly influences the immune mechanisms occurring outside the intestines. For example, bacterial DNA was detected in blood of psoriasis patients [16]. Furthermore, bacterial metabolites were found in joints of psoriatic arthritis patients, which could occur there through blood or lymph system, while other researchers reported increased gut permeability in psoriasis patients [17,18]. Hence, imbalance of gut microbiota can have an impact not only on skin but also on joint health.

Additionally, one study revealed that psoriatic group had sub-

clinical gut inflammation in psoriasis patients and elevated levels of T-helper 17 (Th17) and T-helper 9 (Th9) cells suggesting gut condition's involvement in psoriasis symptoms' development or maintenance [19].

Nevertheless, there is lack of studies and reviews with an emphasis of the human bacterial microbiota peculiarities in psoriasis and psoriatic arthritis. For this reason, the review article will summarize the recent studies on skin and gut microbiota changes as well as immunologic background in psoriatic patients.

#### Role of Skin and Gut Microbiota

Skin and gut are the organs that comprise many functions and are crucial for survival and proper homeostasis. Indeed, both of them are intensely vascularized and heavily connected with the rest of the organism via nervous, lymphatic, and blood systems. They are also densely colonized with the microbes because of their constant contact with the external environment. These features provide skin and gut their role in barrier and protection from external stimuli through immune modulation and certain microbial composition. Significant deviations in "healthy" microbiota composition are associated with number of diseases including inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis [20-25]. Overview of studies and their major findings in skin and gut microbiota is given in Table and Fig. 1.

Table. Summary of the recent skin and gut microbiome studies in psoriatic disease

Reference	Source	No. of Psoriatic Disease Patients	Methods/Technology	16s rRNA region
Gao et al [27]	Skin swabs	6	PCR	Whole gene
Alekseyenko et al. [28]	Skin swabs	75	PCR	V1-V3
Fahlen et al. [29]	Skin biopsy	10	PCR	V3-V4
Drago et al. [30]	Skin swabs	1	PCR	V2-V9
Codoñer et al. [33]	Stool and blood samples	52	Massive genome sequencing	V3-V4
Scher et al. [34]	Stool samples	31	Gene pyrosequencing	V1-V2
Masallat et al. [41]	Stool and blood samples	45	Real-time PCR	Whole gene
Eppinga et al. [47]	Stool samples	29	Quantitative PCR	Whole gene

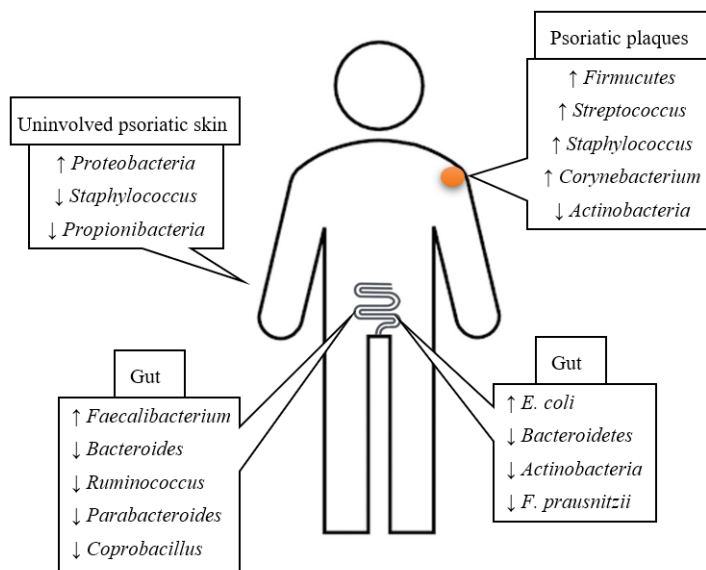


Fig. 1. Differences in bacterial composition of psoriatic disease patients compared with the healthy skin patients  
↑, ↓ arrows show increased and decreased bacterial abundance



### Skin Microbiota in Psoriatic Disease

Normal skin microbiota is comprised of *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, and *Bacteroidetes* phyla [26]. However, reports on diversity of skin microbiota is conflicting with majority of them reporting decreased Shannon index [26-28]. Psoriasis involved skin as well as skin biopsy samples in psoriasis patients had the highest relative abundance of *Firmicutes* relative to healthy participants and the lowest proportion of *Actinobacteria* comparing with the uninvolved psoriatic and healthy skin [27,29]. Meanwhile, skin biopsies as well as skin swabs had greater proportions of *Proteobacteria* in psoriatic patients rather than in controls [29,30]. However, skin biopsies were taken only from psoriatic plaques and healthy controls, and thus leaving bacterial composition in distant non-lesional sites underrepresented. Nevertheless, skin biopsies can give more in-depth information on microbiota in deeper levels of the skin than solely skin swabs.

*Streptococcus* genus, which was earlier implicated in contribution to psoriasis development from tonsils infections, was also found in greater proportions in psoriatic plaques than in uninvolved skin [27]. In contrast, Drago et al. [30] showed decreased frequency of *S. aureus* in psoriatic patient than in control. Since the study was performed on three patients only, and thus limiting generalizability of the results. Along with this genera, *Staphylococcus* and *Corynebacterium* were also found in greater relative abundance in psoriatic plaques in contrast to uninvolved and control skin samples in several studies [27,28,30]. In addition, *Propionibacteria* were also reported to have increased proportion in psoriatic skin comparing with control from both skin swabs and skin biopsies [29,30]. In contrast, abundance of *Cu-priavidus*, *Flavisolibacter*, *Methylobacterium*, and *Schlegelella* genera was significantly lower in psoriasis patients than in controls probably due to increased proportions of the previous genera leading to dysbiosis [29].

Study of Alekseyenko et al. [28] revealed that *Schlegelella* and *Acidobacteria Gp4* positive psoriasis groups had increased odds ratio for having lesions. Similarly, frequency of *Paracoccus* was higher approximately by 50% in psoriasis patients than in atopic dermatitis and controls but did not differ in uninvolved skin between three types of patients. These findings on bacterial diversity and composition in skin of psoriasis may suggest role of bacteria in the inflammation and disease progression.

### Gut Microbiota in Psoriatic Disease

Though role of microbiota, especially in skin flora, has been reported to differ in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, a possible impact of gut microbiota on disease progression is still poorly studied.

One of the studies speculating role of gut microbes in psoriasis used antibiotics in rodents to target gut bacteria and imiquimod to develop psoriasis-like disease, which included changes in the outer and inner layers of the skin (extensive reddening, thickening and reddening of the skin, increased proliferation of keratinocytes, and impaired epidermal differentiation) [31]. Overall, antibiotics-treated adult mice had decreased abundance of gut bacteria (*Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Cyanobacteria*) in gut and skin, less rigorous skin lesions and had decreased production of IL-22 and IL-17 producing T-cells in skin compared with control mice treated with imiquimod only. In lamina propria of guts of adult antibiotics group, Th17 cell levels were lower than in controls. Additionally, expression of chemokine receptor 6 (CCR6) molecule on T-cell surface, which takes part in migration of Th17 cells from intestines to skin was also lower compared with the non-antibiotics group. Moreover,

the groups based on the antibiotics treatment time, either during neonatal or adult period, had different psoriasis-like disease development. The authors suggested that disrupted gut microbiota from early stages of life can have an impact on psoriasis development. Though mice treated with antibiotics in neonatal period had more severe symptoms and elevated levels of inflammatory cells (IL-22 and IL-17 T-cells) in skin of psoriasis-like disease than non-antibiotics group, there were no reported comparisons with adult-treated antibiotics mice from symptoms and inflammation perspectives, and thus leaving differences between antibiotics-treated groups for further investigations. Nevertheless, *Bacteroidetes* phylum, *S24-7*, *Lachnospiraceae* and *Ruminococcaceae* families were decreased in guts of adult-treated antibiotics mice, while abundance of *Tenericutes* phylum, *Lactobacillaceae* (both gut and skin) and *Alcaligenaceae* families were in greater proportions than in neonatally-treated antibiotics mice. These findings suggested that gut bacteria can modulate microbiota composition, inflammation mechanisms and disease progression in psoriasis.

Possible role of gut-skin axis in psoriasis was studied in imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in germ-free, antibiotics-treated and standard-treated mice [32]. Overall, both germ-free and antibiotics-treated groups were more resistant to the disease development than conventional mice. This study revealed that these groups developed less severe skin lesions, scaling, thickening of skin, smaller extent of hyperkeratosis and acanthosis. Though they did not find imiquimod's effect on gut microbiota changes, they showed that antibiotics could result in decreased composition of *Lactobacillales* order (*Firmicutes* phylum) but increased abundance of bacteria from the same phylum, namely *Clostridiales* and *Erysipelotrichiales* orders. Additionally, *Actionobacteria* (*Coriobacteriales* and *Campylobacteriales* orders) were also decreased in the antibiotics group. These findings imply that gut dysbiosis can alter predisposition to psoriasis-like skin inflammation. Conventionally-reared mice also had larger spleens and decreased production of T cells both locally (spleen) and systemically (lymph nodes) than germ-free and antibiotics-groups. Imiquimod was not found to change microbiota in gut of mice, and thus the imiquimod-induced model might not completely show the psoriasis development, similar in humans.

The most recent study on the gut microbiome composition in psoriasis patients obtained the distinguishing psoriasis microbiome [33]. The authors found bacterial DNA in blood samples of psoriatic patients, especially in those with the predominance of *Prevotella* genus (*Bacteroidetes* phylum, enterotype 2) and who also had greater inflammation indicators. Regarding bacterial composition, the psoriatic patients had lower abundance of *Bacteroides* and greater proportions of *Akkermansia* species and *Faecalibacterium* compared to the healthy subjects. In contrast to most of the studies on skin microbiota, bacterial diversity (the Shannon index) was higher in psoriatic patients than in healthy group, but the authors explain this difference due to high PASI index in participants of this study, which could influence the gut microbiota, and sequencing methods. However, in psoriasis patients with bacterial translocation, this diversity was lower than in those without bacterial DNA in their blood, though no particular type of bacteria was peculiar for the former group. Additionally, researchers found increased bacterial translocation in *Prevotella*-dominant psoriasis group. Next, PASI score did not differ in both groups, but bacterial translocation was previously reported to be associated with increased inflammation status in psoriasis [16]. The latter patients (without bacterial transloc-

tion) were found to differ in abundance of *Parabacteroides*, *Collinsella*, *Blautia*, and *Ruminococcus* genera with the rest of the patients. Though the authors used data of healthy patients from the Human Microbiome Project Database, there is little known about whether they were appropriately matched with the psoriasis patients to avoid additional confounders apart from age and sex, which could influence the differences between groups. Nevertheless, this study provided new evidence on gut microbiome features in psoriasis and future prospective for studies in bacterial translocation and psoriasis.

Scher et al. [34] also studied gut microbiota composition in psoriasis and psoriatic arthritis group. The sample size, study design (bacterial DNA regions for analysis), participants (psoriatic arthritis and psoriasis), sociodemographic characteristics as well as season of samples extraction might be the reasons for the observed differences in bacterial diversity between studies. Scher et al. [34] found *Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Pseudobutyrvibrio*, and *Clostridia* were less present in gut of psoriatic arthritis patients, and *Parabacteroides* and *Coprobacillus* had smaller abundance in psoriasis participants than in healthy group. Notably, the gut microbiota differed among psoriasis arthritis and psoriasis only patients with the *Akkermansia*, *Ruminococcus* being less frequently found and *Bacteroidetes* and *Coprobacillus* having higher abundance in the former group. Apart from gut bacterial composition, Scher et al. [34] also looked at inflammatory status of psoriatic arthritis patients only. Secretory Immunoglobulin A levels (sIgA) were increased and fecal Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) was decreased in psoriatic arthritis group compared to psoriasis and healthy participants. Meanwhile, psoriasis patients had elevated serum psoriasin/S100 (commonly overexpressed in psoriasis) as well as fecal osteoprotegerin (OPG), which is inhibitor of RANKL [35]. Moreover, the study revealed that medium-chain fatty acids (MCFAs, hexanoate and heptanoate), which previously showed antibacterial effects [36], were decreased in both psoriasis groups. Though short chain fatty acids (SCFAs) were implicated to possess anti-inflammatory effects on skin and produced by *Bacteroidetes*, which are commonly decreased in psoriasis, in this research, SCFAs (acetate, butyrate, propionate) levels were similar between groups. Finally, *Akkermansia* and *Ruminococcus* had positive correlation with MCFAs (hexanoate, heptanoate), *Akkermansia* alone was negatively correlated with fecal sIgA and short chain fatty acids (acetate, butyrate) and *Coprobacillus* had inverse correlation with S100. Fecal RANKL was positively correlated with *Lachnospiraceae*, which were both low in psoriatic arthritis. However, sole correlation analysis can omit important confounders, which may influence observed associations. Other studies on inflammation in psoriasis revealed that levels of antimicrobial peptides, namely  $\beta$ -defensins and cathelicidins, were increased in skin of psoriatic patients [37-39]. Meanwhile, pathogen recognition receptors, which are needed in identifying microbial antigens, TLR1 and TLR2, were upregulated in keratinocytes of psoriasis skin [40]. However, studies focused on possible bacterial effect on immune system of psoriasis patients are very few, and their major findings are summarized in Fig. 2.

Masallat et al. [41] analyzed psoriasis and gut microbiome from different perspectives, bacterial ratio and their association with PASI index. They found out that psoriasis group had significantly higher ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* than healthy patients though bacterial count of *Firmicutes*, *Bacteroidetes* did not exert differences between groups. Nevertheless, *Actinobacteria* count was higher in healthy group, which is opposite to

later study of Codoñer et al. [33] and in concordance with Scher et al. [34] *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio had statistically significant positive correlation with PASI index in contrast to *Actinobacteria* phylum. In addition, there was positive correlation of *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio and negative correlation of *Actinobacteria* with PASI index. However, the participants were recruited during one year, and hence gut bacteria composition can change with the seasons and contribute to observed differences in microbiota. Additionally, none of the discussed studies took into account anti-psoriatic therapies and diet (vegetarian, vegan, gluten-free, lactose-free), which could possibly influence immune status and microbiota composition.

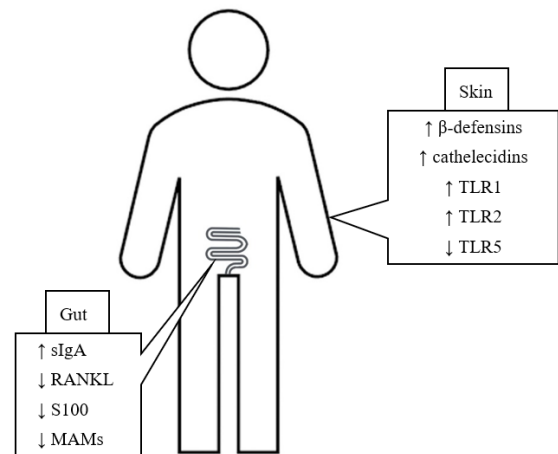


Fig. 2. Bacteria-associated immune response in skin and gut in psoriatic disease  
↑, ↓ arrows show increased and decreased amounts of an indicator

The beneficial inhabitant of the human intestine, *F. prausnitzii* (*Firmicutes* phylum), produces butyrate (short chain fatty acid) that provides energy for colonocytes, takes part in protection from oxidative stress, possesses anti-inflammatory features and plays role in regulation of T effector cells and regulatory T cells (Tregs) [42-44]. Moreover, *F. prausnitzii* also produces mitochondria-associated membrane (MAM) protein, which has been implicated to inhibit nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- $\kappa$ B) pathway in intestines and possibly have an effect outside intestines, especially in the skin immune status [45-46]. For example, Eppinga et al. [47] looked at abundance *F. prausnitzii* and *E. coli* (*Proteobacteria* phylum) in intestines of patients with psoriasis, inflammatory bowel disease and hidradenitis suppurativa. They found that psoriasis group (for all type and plaque-type psoriasis only) had significantly decreased proportion of *F. prausnitzii* than healthy controls. There was no correlation between PASI index and *F. prausnitzii* abundance, but no adjustments were made for potential confounders. Nonetheless, there were no significant differences in age, sex, smoking, BMI, race between healthy and psoriasis groups. Though the total bacterial DNA was similar between psoriasis and healthy participants, but low *F. prausnitzii* abundance in both groups, these findings suggest that there could be overabundance of other bacteria such as *E. coli*, which was increased in psoriasis group. The researchers also took data on any therapy used during the study, which was absent in most of the participants, and diet that can possibly affect gut microbiota composition.

### Probiotics in Psoriatic Disease

Provision of beneficial microbes and their effect on patients with psoriasis has also been studied. For example, *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*), which was previously reported to induce regulatory T cells in peripheral blood of healthy participants, was also shown to substantially decrease TNF- $\alpha$ , C-reactive protein levels and in a small extent IL-6 in 75% of psoriasis patients after 6-8 week of daily probiotic intake [16, 48]. Notably, all these pro-inflammatory biomarkers were increased in psoriasis patients compared with the healthy controls.

Chen et al. [49] induced psoriasis-like disease with imiquimod treatment in mice and fed them with *Lactobacillus pentosus* (*L. pentosus*) GMNL-77 to look at symptoms development and immune status differences. Strains of *L. pentosus* has been implicated with suppression of inflammatory mechanisms in *Candida albicans* infection in stomach, modulating production of immunoglobulins A and M, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  in intestines, reduction of microbial lipopolysaccharide in guts and blood, decrease of *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio in intestines, and possession of antibiotic properties [50-55]. The findings of Chen et al. [49] revealed that mice given *L. pentosus* GMNL-77 had significantly less psoriasis-like skin lesions and decreased hyperproliferation of keratinocytes compared with the imiquimod only treated group. The probiotic-treated mice had reduced expression levels of inflammatory biomarkers such as TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-23, IL-17A, IL-22 in skin. Meanwhile, T cells' (Th17 and Th22) number in spleen and the organ's size itself was reduced as well. However, this study looked at skin and spleen omitting gut microbiota composition and intestinal immune status. Similarly, treatment of imiquimod-induced psoriasis mice with *Lactobacillus sakei* (*L. sakei*) resulted in notably decreased psoriatic plaques occurrence on lesion-susceptible areas, ears and dorsal skin, compared with the non-probiotic imiquimod group [56]. Moreover, this study also looked at immunological status in these groups noting diminished gene expression of interleukin-19 (IL-19), IL-17A and IL-23, which are crucial players in inflammation in psoriasis. The authors suggested composition of compounds produced by *L. sakei* including organic acids, amino acids, phenols, imidazole derivatives and sugar alcohols can be the reason for anti-inflammatory response in psoriasis. These findings suggest that probiotics can take role in alleviating symptoms and inflammation status in psoriasis and provide new directions for usage of beneficial bacteria in treatment of the psoriatic disease.

**Conclusion.** The review summarized major findings on microbiota in psoriatic disease and discussed their possible impact on the disease progression. The recent studies on skin and gut microbiota suggest that psoriatic patients can have a distinct bacterial composition though reasons for such peculiarities remain to be discovered. Application of probiotics revealed protective effect against psoriasis symptoms development. Moreover, evidence shows increased gut permeability in psoriatic disease, which may result in distribution of bacterial components across the organism and consequent response to them. However, very few studies actually look on link between bacterial composition and immune system in psoriatic disease mostly focusing on the most evident symptoms, PASI score and psoriatic plaques, which had both positive and negative correlations with some bacteria. Though immune system components, which are responsible for antimicrobial response in the body, differed notably in psoriasis, more advanced and generalizable studies are needed for further elucidation of bacterial effect on psoriatic disease development.

### REFERENCES

1. Pap T., Sunderkötter C. Psoriasis versus Psoriasis arthritis // Zeitschrift für Rheumatologie 2017;76: 477-483.
2. Roberson EDO, Bowcock AM. Psoriasis genetics: Breaking the barrier // Trends Genet 2010;26:415-23.
3. Mari NL, Simão ANC, Dichi I. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation in Psoriasis: a Review // Nutrire 2017;42:5.
4. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonard CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics // J Am Acad Dermatol 2008;58:826-50.
5. Higgins E. Psoriasis. Med (United Kingdom) 2017;45:368-78.
6. Fry L, Baker BS, Powles A V., Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? // Exp Dermatol 2015;24:241-4.
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature 2010;464:59-65.
8. Lindberg M, Söderquist B. Atopic dermatitis and gut microbiota // British Journal of Dermatology 2017;176: 297-298.
9. Yan D, Issa N, Affi L, Jeon C, Chang HW, Liao W. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease // Current dermatology reports 2017;6:94-103.
10. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Review: Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases // Arthritis Rheumatol 2016;68:35-45.
11. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: At the interface of health and disease. Nat Rev Genet 2012;13:260-70.
12. Clements SJ, R. Carding S. Diet, the intestinal microbiota, and immune health in aging // Crit Rev Food Sci Nutr 2018;58:651-61.
13. Schalkwijk J. A role for the microbiome in psoriasis? // Br J Dermatol 2018;178:999-1000.
14. van der Meulen TA, Harmsen HJM, Bootsma H, Spijkervet FKL, Kroese FGM, Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection // Oral Dis 2016;22:719-34.
15. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications // Clin Dermatol 2007;25:606-15.
16. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Such J, Francés R, Horga de la Parte J, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis // JAMA Dermatology 2015;151:670-1.
17. Chalovich JM, Eisenberg E. NIH Public Access // Magn Reson Imaging 2013;31:477-9.
18. Mielants H., Veys EM, De Vos M, Cuvelier C. Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis // Gut 1992;33:1150.
19. Ciccía F, Guggino G, Ferrante A, Raimondo S, Bignone R, Rodolico V, et al. Interleukin-9 overexpression and Th9 polarization characterize the inflamed gut, the synovial tissue, and the peripheral blood of patients with psoriatic arthritis // Arthritis Rheumatol 2016;68:1922-31.
20. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: From discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases // Nat Med 2015;21:719-29.
21. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation // Cell 2014;157:121-41.
22. Frank DN, Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases // Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:13780-5.



23. Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient // *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:194–204.
24. Trivedi B. The surface brigade // *Nature* 2012;492:6–7.
25. Grice EA. The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease // *Semin Cutan Med Surg* 2014;33:98–103.
26. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome // *Science* 2009;324:1190–2.
27. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions // *PLoS One* 2008;3.
28. Alekseyenko A V, Perez-Perez GI, De Souza A, Strober B, Gao Z, Bihan M, et al. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis // *Microbiome* 2013;1:31.
29. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin // *Arch Dermatol Res* 2012;304:15–22.
30. Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis // *Clin Mol Allergy* 2016;14:1–11.
31. Zanvit P, Konkel JE, Jiao X, Kasagi S, Zhang D, Wu R, et al. Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis // *Nat Commun* 2015;6:1–10.
32. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, et al. Intestinal microbiota promotes psoriasis-like skin inflammation by enhancing Th17 response // *PLoS One* 2016;11:1–13.
33. Codoñer FM, Ramírez-Bosca A, Climent E, Carrión-Gutiérrez M, Guerrero M, Pérez-Orquín JM, et al. Gut microbial composition in patients with psoriasis // *Sci Rep* 2018;8:1–7.
34. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Brusca S, Patel T, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Arthritis Rheumatol* 2016;67:128–39.
35. Wolf R, Howard ZOM, Dong H, Xu J, Voskopoulos C, Voeshans K, et al. Chemotactic activity of S100A7 (psoriasin) is mediated by RAGE and potentiates inflammation with highly homologous but functionally distinct S100A15 // *NIH Public Access* 2009;129:77–83.
36. Liberato MV, Nascimento AS, Ayers SD, Lin JZ, Cvaro A, Silveira RL, et al. Medium chain fatty acids are selective peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)  $\gamma$  activators and Pan-PPAR partial agonists // *PLoS One* 2012;7:1–10.
37. Morizane S, Gallo R L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis // *J Dermatol* 2012;39:225–230.
38. Harder J, Schroder JM. Psoriatic scales: a promising source for the isolation of human skin-derived antimicrobial proteins // *J Leuk Biol* 2005;77:476–486.
39. Ong PY, Ohtake T, Brandt T et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // *N Engl J Med* 2002;347:1151–1160.
40. Baker B S, Ovigne J M, Powles A V et al. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis // *Br J Dermatol* 2003;148:670–679.
41. Masallat D, Moemen D, F. State A. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case-control study // *African J Microbiol Res* 2016;10:1337–43.
42. Lopez-Siles M, Khan TM, Duncan SH, Harmsen HJM, Garcia-Gil LJ, Flint HJ. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic Faecalibacterium prausnitzii can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth // *Appl Environ Microbiol* 2012;78:420–8.
43. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of Colonic Regulatory T Cells // *Science* (80-) 2011;331:337–42.
44. Qiu X, Zhang M, Yang X, Hong N, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis // *J Crohn's Colitis* 2013;7:e558–68.
45. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease // *Gut* 2016;65:415–25.
46. Khan MT, Van Dijl JM, Harmsen HJM. Antioxidants keep the potentially probiotic but highly oxygen-sensitive human gut bacterium Faecalibacterium prausnitzii alive at ambient air // *PLoS One* 2014;9.
47. Eppinga H, Sperma Weiland CJ, Thio HB, van der Woude CJ, Nijsten TEC, Peppelenbosch MP, et al. Similar depletion of protective Faecalibacterium prausnitzii in psoriasis and inflammatory bowel disease, but not in hidradenitis suppurativa // *J Crohn's Colitis* 2016;10:1067–75.
48. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut // *Gut Microbes* 2013;4:325–39.
49. Chen YH, Wu CS, Chao YH, Lin CC, Tsai HY, Li YR, et al. Lactobacillus pentosus GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice // *J Food Drug Anal* 2017;25:559–66.
50. Maekawa T, Ishijima AS, Ida M, Izumo T, Ono Y, Shibata H, et al. Prophylactic Effect of Lactobacillus pentosus strain S-PT84 on Infection and Gastric Inflammation in a Murine Gastrointestinal Candidiasis Model [Errata] // *Med Mycol J* 2016;57:E81–92.
51. Kotani Y, Kunisawa J, Suzuki Y, Sato I, Saito T, Toba M, et al. Role of Lactobacillus pentosus strain b240 and the toll-like receptor 2 axis in Peyer's patch dendritic cell-mediated immunoglobulin A enhancement // *PLoS One* 2014;9:1–9.
52. Lee JS, Cheng H, Damte D, Lee SJ, Kim JC, Rhee MH, et al. Effects of dietary supplementation of Lactobacillus pentosus PL11 on the growth performance, immune and antioxidant systems of Japanese eel Anguilla japonica challenged with Edwardsiella tarda // *Fish Shellfish Immunol* 2013;34:756–61.
53. Jeong JJ, Kim KA, Jang SE, Woo JY, Han MJ, Kim DH. Orally administered Lactobacillus pentosus var. plantarum C29 ameliorates age-dependent colitis by inhibiting the nuclear factor-kappa B signaling pathway via the regulation of lipopolysaccharide production by gut microbiota // *PLoS One* 2015;10:1–16.
54. Birhanu BT, Lee JS, Lee SJ, Choi SH, Hossain MA, Park JY, et al. Immunomodulation of Lactobacillus pentosus PL11 against Edwardsiella tarda infection in the head kidney cells of the Japanese eel (Anguilla japonica) // *Fish Shellfish Immunol* 2016;54:466–72. doi:10.1016/j.fsi.2016.04.023.
55. Xu Y, Zong X, Han B, Li Y, Tang L. Lactobacillus pentosus expressing porcine lactoferrin elevates antibacterial activity and improves the efficacy of vaccination against Aujeszky's disease // *Acta Vet Hung* 2016;64:289–300.
56. Rather IA, Bajpai VK, Huh YS, Han YK, Bhat EA, Lim J, et al. Probiotic Lactobacillus sakei proBio-65 extract ameliorates the severity of imiquimod induced psoriasis-like skin inflammation in a mouse model // *Front Microbiol* 2018;9:1–11.



## SUMMARY

### FEATURES OF MICROBIOTA IN PSORIATIC DISEASE: FROM SKIN AND GUT PERSPECTIVES (REVIEW)

<sup>1</sup>Algazina T., <sup>2</sup>Yermekbayeva B., <sup>1</sup>Batpenova G.,  
<sup>3</sup>Kushugulova A.

<sup>1</sup>Nur-sultan (Astana) Medical University; <sup>2</sup>Corporate Fund "University Medical Center", Nur-sultan (Astana); <sup>3</sup>Republican Public Union "Kazakhstan Association of Human Microbiome Research", Nur-sultan (Astana), Kazakhstan

Psoriatic disease is a chronic inflammatory disease characterized by skin lesions. Psoriasis development has been associated both with genetic and environmental factors. Though skin and gut microbiota has been implicated in number of pathologies including atopic dermatitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, allergy, and obesity, its role has been poorly studied in psoriatic disease, which incorporates both psoriasis and psoriatic arthritis. This literature review summarizes the most recent and major findings on microbiota features in psoriatic disease. Despite conflicting findings, psoriasis patients were frequently found to have distinct microbial composition in both skin and guts especially in the major bacterial phyla, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, and genus *Akkermansia*. Furthermore, bacterial DNA has been found in psoriatic patients both locally and systemically, and altogether suggesting a crucial role of bacteria in psoriatic disease and future studies in this field.

**Keywords:** gut microbiota; skin microbiota; inflammation; psoriasis; psoriatic arthritis.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ КОЖИ И КИШЕЧНИКА ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР)

<sup>1</sup>Алгазина Т.О., <sup>2</sup>Ермекбаева Б.А., <sup>1</sup>Батпеннова Г.Р.,  
<sup>3</sup>Кушугулова А.Р.

<sup>1</sup>Медицинский Университет Нур-султан (Астана); <sup>2</sup>Корпоративный Фонд «University Medical Center», Нур-султан (Астана); <sup>3</sup>Республиканское общественное объединение «Казахстанская ассоциация исследователей микробиома человека», Нур-султан (Астана), Казахстан

Псориазная болезнь - это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся поражением кожи. Развитие псориаза связано как с генетическими, так и с факторами окружающей среды. Множество данных указывают, что микрофлора кожи и кишечника играет значимую роль в ряде патологий, в частности, атопического дерматита, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, аллергии и ожирения. Однако ее роль не изучена при псориазной болезни, которая включает в себя псориаз и

псориазная болезнь. В представленной обзорной статье отобраны и проанализированы основные данные последних лет о различиях бактерий кожи и кишечника у лиц с псориазной болезнью. Несмотря на противоречивые данные, в целом, у пациентов с псориазной болезнью часто обнаруживается отличительный микробный состав как на коже, так и в кишечнике. Это особенно касается основных бактериальных типов, в частности *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и роду *Akkermansia*. Бактериальная ДНК обнаружена у пациентов с псориазом как локально, так и системно, что свидетельствует о значимой роли бактерий в развитии псориазной болезни и диктует необходимость продолжения исследований в этом направлении.

## რეზიუმე

კანის და ნაწლავების მიკროფლორის თავისებურებები ფსორიაზული დაავადების დროს (მიმოხილვა)

<sup>1</sup>ტ. ალგაზინა, <sup>2</sup>ბ. ერმეკბაევა, გ. ბატპენოვა,  
<sup>3</sup>ა. კუშუგულოვა

<sup>1</sup>ნურ-სულტანის (ასტანის) სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>კორპორაციული ფონდი «University Medical Center», ნურ-სულტან (ასტანა); <sup>3</sup>რესპუბლიკური საზოგადოებრივი გაერთიანება "ადამიანის მიკრობიომის კვლევის ყაზახეთის ასოციაცია", ნურ-სულტან (ასტანა), ყაზახეთი

ფსორიაზული დაავადება კანის დაზიანებით მიმდინარე ქრონიკული ანთებითი დაავადებაა. ფსორიაზის განვითარება დაკავშირებულია როგორც გენეტიკურ, ასევე გარემოს ფაქტორებთან. მრავალი კვლევით დადგენილია, რომ კანის და ნაწლავების მიკროფლორა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს რიგი პათოლოგიების განვითარებაში, სახელობრ, ატოპიური დერმატიტის, ნაწლავების ანთებითი დაავადების, კრონის დაავადების, ალერგიის, სიმსუქნის. თუმცა, ნაკლებად შესწავლილი მისი როლი ფსორიაზული დაავადების დროს, რაც მოიცავს ფსორიაზს და ფსორიაზულ ართრიტს. წარმოდგენილ მიმოხილვაში შერჩეული და გაანალიზებულია ყველაზე მნიშვნელოვანი და უახლესი მონაცემები კანის და ნაწლავების მიკროფლორის განსხვავებათა შესახებ ადამიანებში ფსორიაზული დაავადების დროს. სხვადასხვა შედეგის მიუხედავად, მთლიანობაში, ფსორიაზული დაავადების მქონე პაციენტებში ხშირად აღინიშნება განსხვავებული მიკრობული შემადგენლობა კანსა და ნაწლავებში. ეს განსაკუთრებით ეხება ბაქტერიების ძირითად ტიპებს, კერძოდ, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* და *Akkermansia*-ს ოჯახი. ამას გარდა, ფსორიაზის მქონე პაციენტებში ბაქტერიული დნმ აღმოჩენილია როგორც ლოკალურად, ასევე, სისტემურად, რაც მთლიანობაში მიუთითებს ბაქტერიების მნიშვნელოვან როლის შესახებ ფსორიაზულ დაავადებაში და სახავს ახალ მიმართულებებს მომავალი კვლევებისათვის ამ სფეროში.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ДВУХ СТОЛИЧНЫХ ГОРОДАХ РЕГИОНА ЮЖНОГО КAVKAZA

<sup>1</sup>Эфендиев И.Н., <sup>2</sup>Кобидзе Т. С., <sup>3</sup>Кереселидзе М.Т., <sup>3</sup>Щецхладзе Н.М., <sup>1</sup>Ахмедов Р.И., <sup>4</sup>Хаджизада Н.К.

<sup>1</sup>Республиканский токсикологический центр, Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup>Национальный информационно-консультативный токсикологический центр, Тбилиси;

<sup>3</sup>Национальный центр по контролю заболеваемости и общественному здравоохранению, Тбилиси, Грузия;

<sup>4</sup>Азербайджанский государственный медицинский университет, департамент медицинской физики и информатики, Баку

Острые отравления химической этиологии являются одной из значимых глобальных проблем мирового общественного здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, непреднамеренные отравления привели за год к утрате более 10,7 млн. лет здоровой жизни в результате инвалидности (показатель DALY). При этом 84% смертности от острых отравлений приходится на страны с низким и средним доходом, к которым относятся также Грузия и Азербайджан. Еще миллион ежегодно умирают в результате самоубийств, большинство из них обусловлено приемом химическими веществ. Только от преднамеренных отравлений пестицидами, по оценкам ВОЗ, в год умирает 370.000 лиц [1].

На сегодняшний день справедливо ставится вопрос о значимости проведения эпидемиологических исследований в области токсикологии. Расширение сбора данных по отравлениям, рандомизированные эпидемиологические исследования, основанные на принципах доказательной медицины, применение наблюдательных стратегий, систематизированных от ревизии до мета-анализа необходимо широко применяться в клинической токсикологии, для чего предложен новый термин «токсикоэпидемиология» [2,3].

Структура отравлений в различных регионах мира, в пределах одного географического региона и внутри отдельных регионов одной страны крайне неоднородна и подвержена значительным динамическим изменениям [4-11]. В связи с этим, для разработки комплексной программы в области химической безопасности населения необходимы периодические компаративные исследования состояния токсикоэпидемиологии в стране.

Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа данных двух соседних стран Южного Кавказа по статистике острых отравлений химической этиологии.

**Материал и методы.** Исходя из поставленных целей и задач исследования использованы информационные и нормативные материалы Министерств здравоохранения Грузии и Азербайджана, Центров медицинской статистики и информации, материалы ВОЗ. Помимо этого, в процессе информационного поиска использованы как материалы, имеющиеся в соответствующих электронных базах, так и специальная литература. На примере гг. Баку и Тбилиси осуществлена современная токсико-эпидемиологическая характеристика имеющихся данных, проведена оценка адекватности организации лечения пациентов данной группы и на основе полученных результатов разработаны и предложены к внедрению научно обоснованные рекомендации по дальнейшему улучшению токсикологической помощи населению.

В ходе исследования проведено сравнение ретроспективных данных, касающихся обследования и лечения более 13200 пациентов, поступивших в токсикологическое отделение Клинического медицинского центра Баку (на 40 коек), являющегося единственным профильным отделением, обслуживающим как детское, так и взрослое население города (численность по данным 2018 г. превышает 2.3 млн. жителей) и лечения 14.229 пациентов, поступивших в токсикологическое отделения об-

щей вместимостью 30 коек г. Тбилиси, где по данным 2017 г. проживает более 1.082.400 населения.

Данные о всех пациентах с острыми химическими отравлениями в городах Баку и Тбилиси, проходивших госпитальное лечение в 2009-2016 годах, занесены в стандартные формы и подвергнуты дальнейшей обработке с использованием статистических методов исследования. Диагнозы больных унифицированы в соответствии с МКБ-10 (Т36-Т65). Общее число отравлений, включенных в данное исследование, составило 13.292 случаев в Баку и 14.229 случаев в Тбилиси. Глубина исследования и ширина популяционного охвата позволяют аргументированно утверждать, что собранная база данных достаточно полноценная, объективная, репрезентативная и полностью отражает общую токсико-эпидемиологическую картину в двух крупнейших городах региона Южного Кавказа.

**Результаты и их обсуждение.** Сводные сравнительные данные по токсико-эпидемиологической структуре острых отравлений в городах Баку и Тбилиси представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, в общей структуре острых отравлений доля интоксикаций веществами, преимущественно медицинского назначения (Т36-Т50) составила в г. Баку  $46,246 \pm 0,432\%$ , в г. Тбилиси -  $37,873 \pm 0,407\%$  ( $p < 0,05$ ), что составляет  $35,976 \pm 1,298$  и  $62,234 \pm 2,398$  случаев госпитализаций на 100.000 населения, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Среди медикаментозных отравлений в обоих городах преобладали случаи интоксикаций противосудорожными, седативными, снотворными и противопаркинсоническими средствами (Т42), которые составили  $14,099 \pm 0,302\%$  в г. Баку, и  $7,991 \pm 0,227\%$  в г. Тбилиси - ОШ=1,89 (95% ДИ: 1,75-2,04;  $p < 0,05$ ), а также отравления прочими психотропными препаратами -  $7,877 \pm 0,234\%$  и  $11,259 \pm 0,265\%$ , соответственно, ОШ=0,67 (95% ДИ: 0,62-0,73;  $p < 0,05$ ).

В данной когорте отравлений наиболее часто встречались случаи интоксикаций бензодиазепинами, карбамазепинами, амитриптилинами, баклофеном.

Случаи отравлений наркотическими веществами (Т40) занимали в общей структуре острых интоксикаций  $3,197 \pm 0,153\%$  в г. Баку и  $1,202 \pm 0,091\%$  в г. Тбилиси, ОШ=2,72 (95% ДИ: 2,27-3,25;  $p < 0,05$ ), что, соответственно, составляет  $2,487 \pm 0,341$  и  $1,975 \pm 0,427$  случаев госпитализаций на 100.000 населения ( $p > 0,05$ ).

Отравления веществами преимущественно немедицинского назначения (Т51-Т65) в общей структуре острых интоксикаций химической этиологии преобладали в обоих городах -  $53,754 \pm 0,432\%$  в Баку и  $62,127 \pm 0,407\%$  в Тбилиси - ОШ=0,71 (95% ДИ: 0,71-0,74;  $p < 0,05$ ), что составляет, соответственно,  $41,817 \pm 1,399$  случаев госпитализаций на 100.000 населения в год в г. Баку и  $102,088 \pm 3,071$  случаев в г. Тбилиси ( $p < 0,001$ ).

Среди отравлений веществами немедицинского назначения в Тбилиси выделялись случаи алкогольных интоксикаций -  $24,260 \pm 0,359\%$  или  $39,865 \pm 1,919$  случаев госпитализаций на 100.000 населения в год, что достоверно выше, чем в г. Баку ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Сравнительная токсико-эпидемиологическая структура острых отравлений химической этиологии в городах Баку и Тбилиси в 2009-2016 гг.

МБК-10	Баку					Тбилиси					95% ДИ			P*	P**
	п	%	±mp	/100.000	±mp	п	%	±mp	/100.000	±mp	ОШ	Вгр	Нгр		
T36	58	0,436	0,057	0,339	0,126	109	0,766	0,073	1,259	0,341	0,57	0,41	0,78	<0,05	<0,01
T37	200	1,505	0,106	1,171	0,234	31	0,218	0,039	0,358	0,182	7,00	4,79	10,22	<0,05	н/д
T38	149	1,121	0,091	0,872	0,202	55	0,387	0,052	0,635	0,242	2,92	2,14	3,98	<0,05	н/д
T39	848	6,380	0,212	4,963	0,482	281	1,975	0,117	3,245	0,548	3,38	2,95	3,88	<0,05	н/д
T40	425	3,197	0,153	2,487	0,341	171	1,202	0,091	1,975	0,427	2,72	2,27	3,25	<0,05	н/д
T41	1	0,008	0,008	0,006	0,017	6	0,042	0,017	0,069	0,080	0,18	0,02	1,48	н/д	н/д
T42	1874	14,099	0,302	10,968	0,717	1137	7,991	0,227	13,131	1,101	1,89	1,75	2,04	<0,05	н/д
T43	1047	7,877	0,234	6,128	0,536	1602	11,259	0,265	18,501	1,307	0,67	0,62	0,73	<0,05	<0,001
T44	277	2,084	0,124	1,621	0,276	165	1,160	0,090	1,905	0,420	1,81	1,49	2,20	<0,05	<0,05
T45	410	3,085	0,150	2,400	0,335	227	1,595	0,105	2,621	0,492	1,96	1,67	2,31	<0,05	<0,05
T46	554	4,168	0,173	3,242	0,390	1162	8,166	0,230	13,419	1,113	0,49	0,44	0,54	<0,05	<0,001
T47	31	0,233	0,042	0,181	0,092	12	0,084	0,024	0,139	0,113	2,77	1,42	5,40	<0,05	н/д
T48	165	1,241	0,096	0,966	0,213	124	0,871	0,078	1,432	0,364	1,43	1,13	1,81	<0,05	<0,05
T49	17	0,128	0,031	0,099	0,068	26	0,183	0,036	0,300	0,167	0,70	0,38	1,29	н/д	н/д
T50	91	0,685	0,072	0,533	0,158	281	1,975	0,117	3,245	0,548	0,34	0,27	0,43	<0,05	<0,001
T51	761	5,725	0,202	4,454	0,457	3452	24,260	0,359	39,865	1,919	0,19	0,17	0,21	<0,05	<0,001
в т.ч. суррогаты	7	0,053	0,020	0,041	0,044	0	0,000	0,000	0,000	0,000	16,07	0,92	281,32	н/д	н/д
T52	563	4,236	0,175	3,295	0,393	227	1,595	0,105	2,621	0,492	2,73	2,33	3,19	<0,05	н/д
в т.ч. нефте-продукты	152	1,144	0,092	0,890	0,204	7	0,049	0,019	0,081	0,086	23,50	11,01	50,16	<0,05	н/д
T53	17	0,128	0,031	0,099	0,068	133	0,935	0,081	1,536	0,377	0,14	0,08	0,22	<0,05	<0,001
T54	1431	10,766	0,269	8,375	0,626	549	3,858	0,161	6,340	0,765	3,01	2,72	3,33	<0,05	<0,05
в т.ч. уксусная кислота	978	7,358	0,226	5,724	0,518	2	0,014	0,010	0,023	0,046	564,97	141,07	2262,66	<0,05	<0,001
T55	23	0,173	0,036	0,135	0,079	104	0,731	0,071	1,201	0,333	0,24	0,15	0,37	<0,05	<0,001
T56	6	0,045	0,018	0,035	0,041	52	0,365	0,051	0,601	0,236	0,12	0,05	0,29	<0,05	<0,05
T57	2	0,015	0,011	0,012	0,023	77	0,541	0,062	0,889	0,287	0,03	0,01	0,11	<0,05	<0,01
T58	3238	24,361	0,372	18,951	0,942	645	4,533	0,174	7,449	0,830	6,78	6,21	7,41	<0,05	<0,001
T59	46	0,346	0,051	0,269	0,112	248	1,743	0,110	2,864	0,514	0,20	0,14	0,27	<0,05	<0,001
T60	463	3,483	0,159	2,710	0,356	598	4,203	0,168	6,906	0,799	0,82	0,73	0,93	<0,05	<0,001
в т.ч. ФОС	194	1,460	0,104	1,135	0,231	110	0,773	0,073	1,270	0,343	1,90	1,50	2,41	<0,05	н/д
в т.ч. родентициды	218	1,640	0,110	1,276	0,244	125	0,878	0,078	1,444	0,365	1,88	1,51	2,35	<0,05	<0,05
T61	0	0,000	0,000	0,000	0,000	0	0,000	0,000	0,000	0,000	1,07	0,02	53,95	н/д	-
T62	134	1,008	0,087	0,784	0,192	2069	14,541	0,296	23,894	1,486	0,06	0,05	0,07	<0,05	<0,001
в т.ч. ядовитые грибы	93	0,700	0,072	0,544	0,160	1024	7,197	0,217	11,826	1,045	0,09	0,07	0,11	<0,05	<0,001
T63	448	3,370	0,157	2,622	0,350	511	3,591	0,156	5,901	0,738	0,94	0,82	1,07	н/д	<0,001
в т.ч. ядовитые змеи	293	2,204	0,127	1,715	0,283	196	1,377	0,098	2,263	0,457	1,61	1,34	1,94	<0,05	<0,05
в т.ч. яд скорпиона	12	0,090	0,026	0,070	0,057	29	0,204	0,038	0,335	0,176	0,44	0,23	0,87	<0,05	н/д
в т.ч. яд каракурта	41	0,308	0,048	0,240	0,106	31	0,218	0,039	0,358	0,182	1,42	0,89	2,26	н/д	н/д

T64	0	0,000	0,000	0,000	0,000	12	0,084	0,024	0,139	0,113	0,04	0,00	0,72	<0,05	н/д
T65	13	0,098	0,027	0,076	0,060	163	14066	1,146	0,089	0,417	0,08	0,05	0,15	<0,05	<0,001
<b>Всего Т36-Т50</b>	<b>6147</b>	<b>46,246</b>	<b>0,432</b>	<b>35,976</b>	<b>1,298</b>	<b>5389</b>	<b>37,873</b>	<b>0,407</b>	<b>62,234</b>	<b>2,398</b>	1,41	1,35	1,48	<0,05	<0,001
<b>Всего Т51-Т65</b>	<b>7145</b>	<b>53,754</b>	<b>0,432</b>	<b>41,817</b>	<b>1,399</b>	<b>8840</b>	<b>62,127</b>	<b>0,407</b>	<b>102,088</b>	<b>3,071</b>	0,71	0,68	0,74	<0,05	<0,001
<b>Всего</b>	<b>13292</b>			<b>77,793</b>		<b>14229</b>			<b>164,322</b>						
Население:	<b>2135800</b>					<b>1082400</b>									

*p\**- достоверность по различиям в структуре отравлений;  
*p\*\** - достоверность по уровню госпитализаций на 100.000 населения

Таблица 2. Компаративная структура госпитальной летальности от острых отравлений в городах Баку и Тбилиси 2009-2016 гг.

Нозология	Баку				Тбилиси				95%ДИ			P
	Госпитализовано (n)	Умерло (n)	Летальность (%)	±mp	Госпитализовано	Умерло (n)	Летальность (%)	±mp	ОШ	Вгр	Нгр	
Медикаменты	5722	43	0,75	0,11	5218	39	0,75	0,12	1,01	0,65	1,55	н/д
Наркотики	425	13	3,06	0,84	171	5	2,92	1,29	1,05	0,37	2,98	н/д
Алкоголь	761	25	3,29	0,65	3452	20	0,58	0,13	5,83	3,22	10,55	<0,05
Растворители	563	3	0,53	0,31	227	1	0,44	0,44	1,21	0,13	11,70	н/д
Прижигающие	1431	104	7,27	0,69	549	12	2,19	0,62	3,51	1,91	6,43	<0,05
Токсичные газы	3284	28	0,85	0,16	893	9	1,01	0,33	0,84	0,40	1,80	н/д
Пестициды	463	15	3,24	0,82	598	23	3,85	0,79	0,84	0,43	1,62	н/д
Ядовитые растения и грибы	134	3	2,24	1,28	2069	12	0,58	0,17	3,93	1,09	14,08	<0,05
Ядовитые животные	448	4	0,89	0,44	511	4	0,78	0,39	1,14	0,28	4,59	н/д
Прочее/неуточненное	61	1	1,64	1,63	541	7	1,29	0,49	1,27	0,15	10,51	н/д
<b>ВСЕГО</b>	<b>13292</b>	<b>239</b>	<b>1,80</b>	<b>0,12</b>	<b>14229</b>	<b>132</b>	<b>0,93</b>	<b>0,08</b>	<b>1,96</b>	<b>1,58</b>	<b>2,42</b>	<b>&lt;0,05</b>

Отравления угарным газом в г. Баку составили 24,361±0,372% в общей токсико-эпидемиологической структуре, что достоверно выше, чем по г. Тбилиси - 4,533±0,174% ОШ=6,78 (95% ДИ: 6,21-7,41; p<0,05). Уровень госпитализаций по данной нозологии в г. Баку составил 18,951±0,942 случаев, в г. Тбилиси - 7,449±0,830 случаев госпитализаций на 100.000 населения в год (p<0,001).

Значимое место в структуре госпитализаций больных токсикологического профиля в г. Баку занимали случаи отравлений прижигающими жидкостями, в частности - концентрированной уксусной кислотой. Данная патология занимала в общей токсико-эпидемиологической структуре острых отравлений 7,358±0,226% или 5,724±0,518 случаев госпитализаций на 100.000 населения, что достоверно выше, чем в г. Тбилиси - 0,014±0,010% или 0,023±0,046 случаев госпитализаций на 100.000 населения, соответственно (p<0,05/0,001), что объясняется свободной продажей уксусной эссенции в Азербайджане, приводя к значительному числу суицидальных отравлений данным токсикантом, в отличие от Грузии.

Госпитализации с острыми отравлениями пестицидами по г. Баку составили 2,710±0,356 случаев на 100.000 населения, по г. Тбилиси 6,906±0,799 случаев на 100.000 населения, соответственно (p<0,001).

Случаи отравления токсинами, которые содержались в съеденных продуктах (грибы, растительные продукты)

в г. Тбилиси встречались достоверно чаще - 23,894±1,486 случаев госпитализаций/100.000 населения против 0,784±0,192/100.000 населения в г. Баку (p<0,001).

Различия в структуре госпитальной летальности от острых отравлений химической этиологии в двух крупнейших городах Южного Кавказа представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 явствует, что госпитальная токсикологическая летальность в г. Баку составила 1,80±0,12%, а в г. Тбилиси - 0,93±0,08%; ОШ=1,96 (95% ДИ: 1,58-2,42; p<0,05).

Достоверное различие по уровню летальности в г. Баку и г. Тбилиси, зафиксировано по таким нозологиям как алкогольные отравления - 3,29±0,65% и 0,58±0,13%; ОШ=5,83 (95% ДИ: 3,22-10,55; p<0,05); интоксикации прижигающими веществами - 7,27±0,69% против 2,19±0,62%; ОШ=3,51 (95% ДИ: 1,91-6,43; p<0,05) и токсическое действие токсинов ядовитых грибов и растений - 2,24±1,28% и 0,58±0,17%; ОШ=3,93 (95% ДИ: 1,09-14,08; p<0,05), соответственно.

Полученные результаты и анализ литературных данных позволяют утверждать, что токсико-эпидемиологическая ситуация в регионе является неоднородной.

В исследовании, проведенном одновременно в гг. Баку и Тбилиси, на первом ранговом месте среди причин острой химической травмы находились случаи медикаментозных отравлений - 46,246±0,432% и 37,873±0,407%, соответственно.

На втором месте по частоте встречаемости острых от-



равлений в г. Баку находились интоксикации монооксидом углерода (угарным газом) - 24,361±0,372%, а в г. Тбилиси - алкогольные интоксикации - 24,260±0,359%.

Третье ранговое место в структуре острых отравлений в г. Баку занимали интоксикации прижигающими веществами - 10,766±0,269%, а в г. Тбилиси - токсинами пищевого происхождения - 14,541±0,296%.

Результаты национального мониторинга случаев интоксикаций химической этиологии в Российской Федерации показали, что на первом ранговом месте среди причин острой химической травмы находились случаи медикаментозных отравлений - 44,73%, на втором месте - токсическое действие спиртов - 34,67%, на третьем (6,21%) - интоксикации разъедающими (прижигающими) веществами. Интоксикации окисью углерода занимали четвертое место с долей в 3,2% в общей токсико-эпидемиологической структуре [12].

В г. Астана (Казахстан) медикаментозные отравления также занимали первое место по частоте встречаемости среди токсикологических нозологий (40,9%). Интоксикации угарным газом находились на втором ранговом месте - 19,3%, алкоголем - на третьем (18,4%). Такая же патология как токсическое воздействие коррозионных веществ занимала четвертую позицию (10,7%) [13].

В Турции, среди госпитализаций больных токсикологического профиля в университетскую клинику г. Стамбул медикаментозные средства были основной причиной острых интоксикаций (69,37%). Среди прочих отравлений ингаляции токсичных газов занимали в токсикоэпидемиологической структуре долю в 14,44%, алкоголь - 5,99%, прижигающие вещества - 1,76%, пестициды - 1,06% [14].

В столице Турции (г. Анкара) профиль госпитализаций токсикологических больных был следующим: фармацевтические препараты - 79,4%, монооксид углерода - 8,9% и алкогольные отравления - 7,1% [15].

В Южном (Иранском) Азербайджане в структуре госпитализаций больных с острыми отравлениями химической этиологии в университетский госпиталь г. Тебриза случаи медикаментозных отравлений были основной причиной обращений - 60,8%. При этом, как и в данном исследовании среди фармацевтических препаратов наиболее частой причиной отравлений явились бензодиазепины (40,31%) и антидепрессанты (31,98%) [16].

В столице Ирана, г. Тегеран наиболее частой причиной отравлений также были медикаментозные препараты (69,13%), в частности седативно-гипнотические средства. Наркотические вещества (опиоиды) стали второй (12,34%), пестициды (6,21%) - третьей по частоте встречаемости причиной острых интоксикаций [17].

В структуре госпитальной летальности в г. Баку на первом ранговом месте находились интоксикации прижигающими жидкостями, в частности уксусной эссенцией, а в Грузии - интоксикации медикаментозными средствами.

В соседних с регионом Южного Кавказа государствах структура летальных отравлений также неоднородна. В Турции, в регионе Чукурова на первом месте среди летальных отравлений находились случаи токсического действия монооксида углерода [18]. В северных провинциях Ирана, приграничных с регионом Южного Кавказа, наиболее частой причиной фатальных интоксикаций стали отравления пестицидами [19], а в Российской Федерации - отравления спиртосодержащей продукцией, удельный вес которых в общей смертности от острых отравлений составил более 50% [13,20,21].

Таким образом, обзор исследований, проведенных в соседних с Грузией и Азербайджаном государствах, показывает при наличии определенных схожих и общих черт, уникальный для каждой страны характер токсико-эпидемиологической структуры, что требует с одной стороны индивидуального подхода в разработке национальных стратегий профилактики острых отравлений, а с другой, диктует необходимость регионального сотрудничества в мониторинге и оценке возникающих химических рисков и поддержания «токсикологической бдительности».

#### **Заключение.**

1. Проведенный обзор токсико-эпидемиологической ситуации в двух крупнейших городах Южного Кавказа - г. Баку и г. Тбилиси показал широкое распространение случаев острых отравлений химической этиологии в регионе и различия в нозологической структуре интоксикаций.

2. Проведенное токсико-эпидемиологическое исследование выявило значительную частоту возникновения острой интоксикации в двух крупнейших городах Южного Кавказа. Однако, существуют значительные различия в сравнительном профиле и частоте госпитализаций пациентов с острыми отравлениями в г.г. Баку и Тбилиси. Наблюдаемые случаи массовых и неординарных интоксикаций в течение периода исследования ставят перед необходимостью создания единой сети для мониторинга токсико-эпидемиологической ситуации и быстрого обмена информацией о возникающих токсикологических рисках в регионе Южного Кавказа.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. <http://www.who.int/ipcs/poisons/en/>
2. Vermees A., Roelofsen E. E., Sabadi G., van den Berg B., de Quelerij M., Vulto A. G. Intoxication with therapeutic and illicit drug substances and hospital admission to a Dutch university hospital. *Neth. J. Med.* 2003; 61 (5): 168-172
3. Buckley N. A. Poisoning and epidemiology: "toxicoepidemiology". *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25(3-4): 195-203
4. Tagwireyi D., Chingombe P., Khoza S., Maredza M. Pattern and Epidemiology of Poisoning in the East African Region: A Literature Review. *J Toxicol*; Nov 1 2016:8789624.
5. Chelkeba L., Mulatu A., Feyissa D., Bekele F., Tesfaye B. T. Patterns and epidemiology of acute poisoning in Ethiopia: systematic review of observational studies. *Arch Public Health.* 2018;76:34.
6. Tang Y., Zhang L., Pan J., Zhang Q., He T., Wu Z., Zhan J., Li Q. Unintentional Poisoning in China, 1990 to 2015: The Global Burden of Disease Study 2015. *Am J Public Health.* 2017 Aug;107(8):1311-1315.
7. Klobučar I., Potočnjak I., Dumančić J., Stemberger K., Čupić M., Kokotović T., Kucijan Z., Degoricija V. Acute poisonings in Croatia: differences in epidemiology, associated comorbidities and final outcomes - a single-centre 15-year follow-up. *Clin Toxicol (Phila).* 2018 Oct 13:1-8.
8. Świdarska A., Wiśniewski M., Wierowski M., Krakowiak A., Sein Anand J. Poisonings in Poland reported to the Polish National Health Fund in the years 2009-2011. *BMC Pjarmacol Toxicol.* 2018 Oct 10;19(1):62.
9. Asadi R., Afshari R. Ten-year disease burden of acute poisonings in northeast Iran and estimations for national rates. *Hum Exp Toxicol.* 2016;35(7):747-59.
10. Moradi M., Ghaemi K., Mehrpour O. A hospital base epidemiology and pattern of acute adult poisoning across Iran: a systematic review. *Electron Physician.* 2016 Sep; 8(9):2860-2870.
11. Aydin I., Karadas S., Gonullu H., Dulger A. C. Epidemiology

logical analysis of poisoning cases in Van, Turkey. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64(5):560-2.

12. Медицинская токсикология. Национальное руководство. Под ред. акад. Е. А. Лужникова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 928.

13. Эфендиев И. Н., Башинская Г. Н. Компаративная характеристика основных токсико-эпидемиологических показателей в Казахстане и Азербайджане. *Астана Медициналык Журналы* 2012; 5: 15-20.

14. Tüfekçi I., Çurğunlu A., Şirin F. Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Human & Experimental Toxicology.* 2004; 23: 347-351.

15. Kavalci C., Demir A., Arslan E. et al. Adult Poisoning Cases in Ankara: Capital City of Turkey. *International Journal of Clinical Medicine.* 2012; 3: 736-739.

16. Islambulchilar M., Islambulchilar Z., Kargar-Maher M. H. Acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Tabriz, Iran. *Hum Exp Toxicol.* 2009; 28: 185-190.

17. Abdollahi M., Jalali N., Sabzevari O. et al. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35: 387-393.

18. Battal D., Aktas A., Sungur M. A., Bilgin N. G., Cekin N. Evaluation of poisoning deaths in the Cukurova Region, Turkey, 2007-2011. *Toxicol Ind Health.* 2016 Mar;32(3):476-84.

19. Moghadamnia A. A., Abdollahi M. An epidemiological study of poisoning in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2002 Jan;8(1):88-94.

20. Литвинова О.С., Калиновская М.В. Токсикологический мониторинг причин острых отравлений химической этиологии химической этиологии в Российской Федерации. *Токсикологический вестник* 2017; 1: 5-9.

21. Остапенко Ю.Н., Литвинов Н.Н., Батурова И.В., Гасимова З.М. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии // 3-й съезд токсикологов России 2-5 декабря 2008 г. Москва: Тез. докл. - М.: 2008; 22-24.

## SUMMARY

### THE COMPARATIVE STRUCTURE OF ACUTE POISONINGS IN TWO CAPITAL CITIES OF THE SOUTH CAUCASUS REGION

<sup>1</sup>Afandiyev I., <sup>2</sup>Kobidze T., <sup>3</sup>Kereselidze M.,  
<sup>3</sup>Tsetskhladze N., <sup>1</sup>Ahmadov R., <sup>4</sup>Hajizada N.

<sup>1</sup>Toxicological Center MoH, Baku, Azerbaijan; <sup>2</sup>National Toxicology Information – Advisory Center, Tbilisi; <sup>3</sup>National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia; <sup>4</sup>Azerbaijan State Medical University, Department of Medical Physics and Informatics, Baku, Azerbaijan

Objective - according to WHO, acute poisoning is one of the important public health global problems. At the same time, each geographic region is characterized by a unique epidemiological situation on acute poisoning. The aim of this study was to investigate and compare the main toxic-epidemiological parameters of the two largest cities of the South Caucasus - Baku and Tbilisi, and on the basis of the obtained data to develop a program on chemical safety and prevention of acute poisoning among population of the region.

Data on all acute poisoned patients undergoing in-patient treatment in the hospitals of Baku and Tbilisi in 2009-2016 were placed in the standard forms and subjected to a comparative analysis. Diagnoses of toxicological patients were unified in ac-

cordance with ICD-10 (T36-T65). The total number of patients in this study was 13,292 in Baku and 14,229 in Tbilisi.

The results of the study showed that in the both cities among toxicological hospitalizations dominated by cases of toxic effects of substances chiefly nonmedicinal as to source (62.13% in Tbilisi and 53.75% in Baku). However, with a detailed analysis of individual nosological units, we found significant and fundamental differences in the toxic-epidemiological profile of non-medical chemical poisoning in two capitals.

For example, acute alcohol poisoning in Tbilisi was accounted for 24.26% of all intoxications, or 39,865 cases per 100,000 population. At the same time, alcohol intoxications in Baku were significantly less frequent, amounting to 4,454 hospitalizations per 100,000 population or 5.73% of all poisoning cases.

Corrosive substances poisoning in Baku amounted 10.77% of all intoxication, while in Tbilisi it was significantly less - 3.86%. In Baku, the hospitalizations rate of acetic acid poisoning was 5.724 cases per 100,000 population, while in Tbilisi it was only 0.023 cases per 100,000 inhabitants. Toxic effects of carbon monoxide in Baku occupied 24.36% and in Tbilisi - 4.53% of all poisoning cases, which was 18,951 and 7,449 hospitalizations per 100,000 population, respectively. According to pesticide poisoning, hospitalization rates in Baku was 2,710 and in Tbilisi 6,906 cases per 100,000 population. Hospitalization of patients with envenomation in Tbilisi amounted to 5,901; and in Baku - 2,622 cases per 100,000 residents, respectively. In general, the hospitalization rate of intoxication with substances chiefly nonmedicinal as to source use in Tbilisi was 102,088 cases per 100,000 population, and in Baku - 41,817 cases per 100,000 residents respectively.

This prospective toxic-epidemiological study revealed a significant incidence of acute intoxication in the two largest cities in the South Caucasus. However, there are considerable differences in the comparative profile and frequency of hospitalizations in patients with acute poisoning in Baku and Tbilisi over the period 2009-2016. The observed cases of mass and unusual intoxication during the study period make it necessary to create the unified network for the monitoring toxic-epidemiological situation and rapid information exchange on emerging toxicological risks in the South Caucasus region.

**Keywords:** poisoning, epidemiology, prevention, Azerbaijan, Georgia.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ В ДВУХ СТОЛИЧНЫХ ГОРОДАХ РЕГИОНА ЮЖНОГО КAVKAZA

<sup>1</sup>Эфендиев И.Н., <sup>2</sup>Кобидзе Т. С., <sup>3</sup>Кереселидзе М.Т.,  
<sup>3</sup>Цецхладзе Н.М., <sup>1</sup>Ахмедов Р.И., <sup>4</sup>Хаджизада Н.К.

<sup>1</sup>Республиканский токсикологический центр, Баку, Азербайджан; <sup>2</sup>Национальный информационно-консультативный токсикологический центр, Тбилиси; <sup>3</sup>Национальный центр по контролю заболеваемости и общественному здравоохранению, Тбилиси, Грузия; <sup>4</sup>Азербайджанский государственный медицинский университет, департамент медицинской физики и информатики, Баку

Изучены данные пациентов с острыми отравлениями, проходившими стационарное лечение в больницах г. Баку и г. Тбилиси в 2009-2016 гг. Диагнозы были унифицированы в соответствии с МКБ-10 (Т36-Т65). Общее количество

пациентов составило 13 292 в г. Баку и 14 229 в г. Тбилиси. Результаты исследования показали, что в обоих городах преобладают случаи токсического воздействия веществ преимущественно немедицинского происхождения (62,13% в г. Тбилиси и 53,75% в г. Баку). Однако при детальном анализе отдельных нозологических единиц обнаружены существенные и принципиальные различия в токсико-эпидемиологическом профиле немедикаментозного химического отравления в двух столицах. Например, на острое отравление алкоголем в г. Тбилиси приходилось 39 865 (24,26%) случаев от всех интоксикаций на 100 000 населения. Показатели алкогольных интоксикаций в г. Баку были значительно меньше, составляя 4 454 (5,73%) госпитализации на 100 000 населения. Отравление едкими веществами в г. Баку составило 10,77% от всех интоксикации, а в г. Тбилиси было значительно меньше - 3,86%. В г. Баку частота госпитализаций по отравлению уксусной кислотой составила 5,724 случаев на 100 000 населения, в г. Тбилиси - 0,023 случая на 100000 населения. Токсическое воздействие угарного газа в г. Баку занимает 24,36%, в Тбилиси - 4,53% всех случаев отравлений, что составляет 18,951 и 7,449 госпи-

тализаций на 100 000 населения, соответственно. По данным отравления пестицидами, уровень госпитализации в г. Баку составил 2710, а в г. Тбилиси - 6 906 случаев на 100 000 населения. Госпитализация пациентов с энцефалопатией в г. Тбилиси составила 5,901, в г. Баку - 2622 случая на 100 000 жителей соответственно. В целом, уровень госпитализации с отравлениями немедицинскими веществами в г. Тбилиси составил 102 088 случаев на 100 000 населения, а в г. Баку - 41 817 случаев на 100 000 населения. Проведенное токсико-эпидемиологическое исследование выявило значительную частоту возникновения острой интоксикации в двух крупнейших городах Южного Кавказа. Однако, существуют значительные различия в сравнительном профиле и частоте госпитализаций пациентов с острыми отравлениями в г.г. Баку и Тбилиси. Наблюдаемые случаи массовых и неординарных интоксикаций в течение периода исследования ставят перед необходимостью создания единой сети для мониторинга токсико-эпидемиологической ситуации и быстрого обмена информацией о возникающих токсикологических рисках в регионе Южного Кавказа.

### რეზიუმე

მწვავე მოწამვლათა შედარებითი სტრუქტურა სამხრეთ კავკასიის რეგიონის ორ დედაქალაქში

<sup>1</sup>ი. ეფენდიევი, <sup>2</sup>თ. კობიძე, <sup>3</sup>მ. კერესელიძე, <sup>3</sup>ნ. ცეცხლაძე, <sup>1</sup>რ. ახმედოვი, <sup>4</sup>ნ. ჰაჯიზადა

<sup>1</sup>რესპუბლიკური ტოქსიკოლოგიური ცენტრი, ბაქო, აზერბაიჯანი; <sup>2</sup>ტოქსიკოლოგიის ეროვნული საინფორმაციო-საკონსულტაციო ცენტრი, თბილისი; <sup>3</sup>დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის დაცვის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო; <sup>4</sup>აზერბაიჯანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფიზიკისა და ინფორმაციის დეპარტამენტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

შესწავლილია მწვავე მოწამვლის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებულ ავადმყოფთა მონაცემები ქ. ბაქოსა და ქ. თბილისის სტაციონარებში 2009-2016 წწ. დიაგნოზები უნიფიცირებულია ICD 10 (T36-T65) შესაბამისად. ავადმყოფთა რაოდენობა შეადგენდა ქ. ბაქოში 13 292, თბილისში - 14 229.

ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ ორივე ქალაქში ბაქოსა და თბილისში სისშირის მიხედვით სხვაზე მეტად გავრცელებულია მედიკამენტური მოწამვლა (46,246±0,432% და 37,873±0,407%, შესაბამისად). მეორე ადგილზეა ქ. ბაქოში ნახშირჟანგით მოწამვლა (24,361±0,372%), ქ. თბილისში კი ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია (24,260±0,359%). მესამე ადგილს იკავებს ბქ. აქოში კოროზიული ქმედების ნაერთებით მოწამვლა (10,766±0,269%), ქ. თბილისში კი საკვების სახით მიღებული მავნე სუბსტანციის ტოქსიკური ეფექტი (14,541±0,296%).

მწვავე ეგზოგენური ინტოქსიკაციებით განპირობებული ჰოსპიტალური ლეტალობა ქ. ბაქოში შეადგენს 1,80±0,12%, ქ. თბილისში კი 0,93±0,08% (p<0,05).

არასამედიცინო დანიშნულების საშუალებებით 100000 მოსახლეზე ქ. თბილისში მწვავე ინტოქსიკაციით ჰოსპიტალიზებულია 62,13% ანუ 102088 ავადმყოფი, ქ. ბაქოში კი 53,75% ანუ 41814. ცალკეული ნოზოლოგიური ერთეულების დეტალურმა შესწავლამ გამოავლინა არასამედიცინო დანიშნულების საშუალებებით მოწამვლის ტოქსიკო-ეპიდემიოლოგიური პროფილის ძირეული და პრინციპული განსხვავება. მაგალითად,

ალკოჰოლის ტოქსიური ეფექტის წილი ქ. თბილისში შეადგენს ყველა ინტოქსიკაციის 24,26%, ანუ 39865 შემთხვევას 100 000 მოსახლეზე, ქ. ბაქოში კი 5,73% ანუ 4454 ჰოსპიტალიზაციის 100 000 მოსახლეზე. კოროზიული ქმედების სუბსტანციებით მოწამვლა ქ. ბაქოში შეადგენს ყველა ინტოქსიკაციის 10,77%, ქ. თბილისში კი 3,86%. ძმრის ესენციით მოწამვლის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზაციის სისშირე 100 000 მოსახლეზე ქ. ბაქოში შეადგენდა 5,724, ქ. თბილისში კი მხოლოდ 0,023. მოსახლეზე მხოლოდ აირის ტოქსიკური ეფექტი ქ. ბაქოში შეადგენდა 24,36%, ქ. თბილისში კი 4,53%, ანუ 100 000 მოსახლეზე ქ. ბაქოში 18 951, ქ. თბილისში 7,449. პესტიციდებით მოწამვლის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული იყო ქ. ბაქოში 2710, თბილისში 6906 ავადმყოფი 100 000 მოსახლეზე. ცხოველური შხამებით მოწამვლის დიაგნოზით 100 000 მოსახლეზე ქ. თბილისში ჰოსპიტალიზებული იყო 5 901, ქ. ბაქოში კი 2622 ადამიანი. ჩატარებული კვლევით დადგინდა მწვავე ეგზოგენურ ინტოქსიკაციათა სისშირე, გავრცელებისა და სტრუქტურის თავისებურებანი და სპეციფიკურობა სამხრეთ ამიერკავკასიის ორ დედაქალაქში 2009-2016 წწ. აღნიშნულ პერიოდში განვითარებული მასიური მოწამვლების სისშირიდან და თავისებურებებიდან გამომდინარე, აუცილებელია შეიქმნას ერთიანი ქსელი ტოქსიკო-ეპიდემიური სიტუაციის მონიტორინგისა და წარმოქმნილი ტოქსიკოლოგიური რისკის შესახებ ინფორმაციის ოპერატიული გაცვლისათვის სამხრეთ კავკასიის რეგიონში.



## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДУГИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Сазонова О.Н., Вовк О.Ю., Гордийчук Д.А., Икрамов В.Б.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра анатомии человека, Украина

В последние годы интенсивно развивается челюстно-лицевая хирургия, предлагаются новые эффективные способы зубной коррекции и современные методы исправления патологических прикусов. При пластической коррекции необходимо сравнивать линейные, угловые, поперечные параметры лицевого черепа, зубных и носовых структур с использованием томограмм и рентгенограмм. С хирургической точки зрения, весьма значимыми являются морфометрические соотношения зубной дуги верхней челюсти, твердого неба и зубных рядов [4].

В лечении аномальных форм прикуса необходимо учитывать возрастные преобразования верхней и нижней челюстей и зубоальвеолярные параметры, связанные с ростом зубных дуг. Согласно данным ряда ученых [5-10], существует набор основных морфометрических признаков, характерных для возникновения аномалий прикуса, с учетом возрастных особенностей положения верхней и нижней челюстей.

В связи с этим, ведущее значение имеет существующий диапазон индивидуальной анатомической изменчивости верхней челюсти и ее структур, что составляет цель данного исследования.

**Материал и методы.** Изучались 100 костных препаратов целостных и фрагментированных черепов, вошедших в коллекцию кафедры анатомии человека Харьковского национального медицинского университета.

При показателях основного черепного индекса менее 75 обследованные препараты относились к долихокранам; 75-79,9 - мезокранам; 80 и больше - брахикранам.

В условиях данного исследования проводилась подробная остеометрия верхней челюсти. Измерения верхней челюсти включали: длину (от заднего края передней резцовой альвеолы к заднему краю неба), ширину (между внутренними краями альвеол 2 моляров), длину (периметр) зубной дуги (рис. 1).

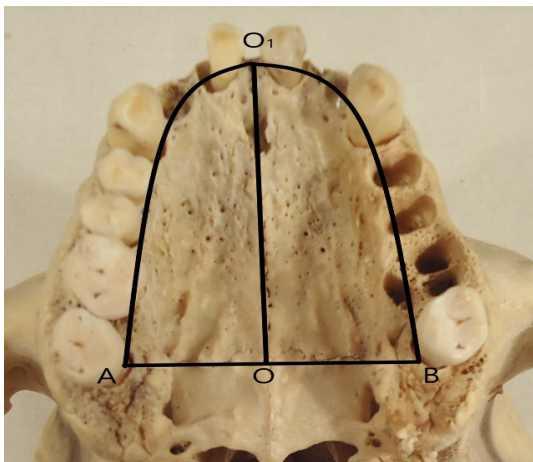


Рис.1. Общий вид верхней челюсти с проведенными измерениями двух половин:  $OO_1$  - длина;  $AB$  - ширина;  $AO_1B$  - периметр. Фото из коллекции черепов №30

Все расчеты проводились согласно компьютерной программы с использованием цифровых таблиц и стандартного пакета исходных данных.

**Результаты и их обсуждение.** С практической точки зрения, особое значение имеет индивидуальная анатомическая изменчивость формы, размеров и положения верхней альвеолярной дуги и соответствующего ряда зубов. Изучение черепа лиц зрелого возраста позволило определить морфометрические данные строения альвеолярной дуги верхней челюсти (таблица 1).

Согласно вышеуказанному, длина альвеолярной дуги верхнего ряда зубов постепенно увеличивается от брахикранов мужского пола (4,65-6,20 см) и женского пола (4,50-5,90 см) до мезокранов (4,85-5,80 см и 4,80-5,70 см) и еще больше у долихокранов обоих полов (5,50-6,74 см и 5,00-6,45 см), что связано с увеличением продольных размеров лицевого отдела черепа и, соответственно, верхней челюсти.

Ширина верхней альвеолярной дуги у мужчин с брахикранной формой черепа достигает максимальных значений и колеблется в пределах от 6,60 до 7,90 см, у женщин - от 6,50 до 7,65 см с мезокранной формой, соответственно от 6,25 до 7,30 см и от 6,20 до 7,20 см с тенденцией к уменьшению и усреднению.

У мужчин с долихокранной формой черепа происходит постепенное уменьшение поперечного параметра верхней альвеолярной дуги до 5,20-6,20 см, женщин - до 5,10-6,00 см.

У представителей с долихокранной формой черепа периметр верхней альвеолярной дуги уменьшается у мужчин до 9,8-13,80 см, у женщин - до 9,40-13,20 см.

Исходя из вышеизложенного, верхняя альвеолярная дуга у лиц зрелого возраста достигает окончательной морфологической стадии развития, что связано с рядом индивидуальных особенностей лицевого черепа и его структур. В связи с этим, данная дуга имеет характерные морфометрические различия формы, размеров, кривизны и положение по отношению к другим образованиям челюстно-лицевого аппарата.

Согласно полученным данным, у лиц зрелого возраста встречаются три основные формы верхней альвеолярной дуги: дугообразно-расширенная, которая отличается развернутой кривизной по всему периметру и характерна для брахикранов; средне-дугообразная с наличием различной длины по периметру - встречается у мезокранов; дугообразно-суженная с преобладанием продольных параметров, которая характерна для долихокранов (рис. 2).

Эти крайние формы указывают на особенности индивидуальной изменчивости верхней альвеолярной дуги в случаях построения классического вариационного ряда с полной симметрией ее двух сторон и равноценным соотношением левой и правой полуоси верхнего ряда зубов.

У лиц зрелого возраста иногда встречаются отклонения от анатомической нормы и появляется асимметрии внешнего угла верхней альвеолярной дуги (таблица 2).



Таблица 1. Диапазон различий размеров верхней альвеолярной дуги у человека зрелого возраста (см)

Исследуемые признаки		длина (l)	ширина (a)	периметр дуги (pr)
Брахиокраны	муж.	4,65-6,20	6,60-7,90	12,60-16,00
	жен.	4,50-5,90	6,50-7,65	12,20-15,30
Мезокраны	муж.	4,85-5,80	6,25-7,30	11,80-14,20
	жен.	4,80-5,70	6,20-7,20	11,60-14,00
Долихокраны	муж.	5,50-6,74	5,20-6,20	9,80-13,80
	жен.	5,00-6,45	5,10-6,00	9,40-13,20

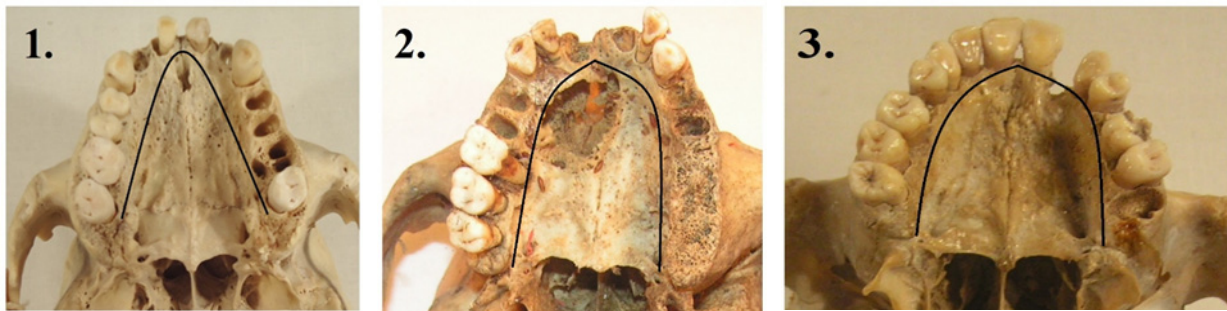


Рис. 2. Последние формы верхней челюсти и ее альвеолярной дуги:  
1 - дугообразно-суженная - у долихокранов; 2 - средне-дугообразная - у мезокранов;  
3 - дугообразно-расширенная у брахиокранов (Фото костных препаратов черепа №30, №35, №47)

Таблица 2. Диапазон различий двух половин верхней альвеолярной дуги у человека зрелого возраста (см)

Исследуемые признаки		Брахиокраны	Мезокраны	Долихокраны
Ширина левой половины	муж.	3,30-4,10	3,00-3,70	3,20-3,90
	жен.	3,10-3,90	3,00-3,50	3,00-3,80
Ширина правой половины	муж.	3,20-4,20	2,85-3,65	3,30-3,60
	жен.	3,10-3,875	2,90-3,67	3,00-3,40
Длина левой полуоси	муж.	4,65-6,20	4,80-5,80	5,50-6,75
	жен.	4,35-5,70	4,75-5,70	5,00-6,45
Длина правой полуоси	муж.	4,50-6,00	5,00-5,20	5,80-7,00
	жен.	4,00-6,40	5,00-5,85	5,60-6,90

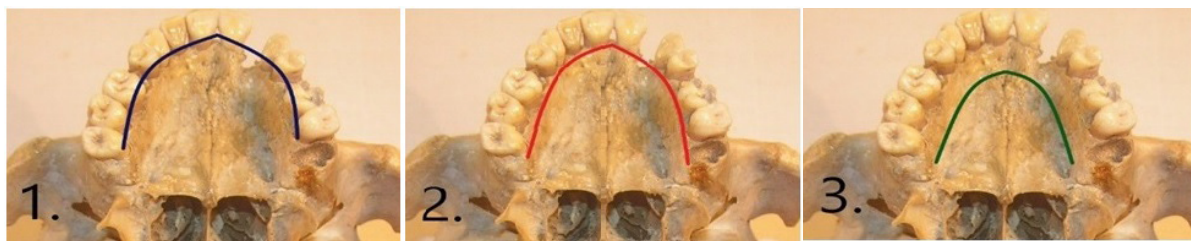


Рис. 3. Схематическое изображение соотношения дуг верхней челюсти;  
1 - зубная; 2 - альвеолярная, 3 - базальная (Фото препарата №47)

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о наличии у лиц зрелого возраста право- и левосторонней асимметрии внешнего края верхней альвеолярной дуги. Определяется расхождение в преобладании ширины левой и правой половин, в среднем, на 0,3-0,5 см, особенно у представителей с брахиокранной формой черепа и соответствующим строением лица и верхней челюсти. Наличие асим-

метрии по длине каждой альвеолярной полуоси верхней дуги встречается реже, чаще у представителей с долихокранной формой черепа. Диапазон различий асимметрии продольных параметров данной дуги у лиц зрелого возраста составляет, в среднем, 0,2-0,5 см. Эти особенности необходимо учитывать в стоматологической и ортопедической практике.

Таким образом, у человека зрелого возраста наблюдается преобладание правосторонней асимметрии внешнего края верхней альвеолярной дуги и, соответственно, подобное расположение верхнего ряда зубов верхней челюсти. Предполагаем, что это связано с правосторонним типом жевания или его преобладанием в течение всей жизни. Последнее влияет на заключительный этап формирования типов прикуса и указывает на необходимость их специальной функциональной коррекции [11].

В связи с этим, целесообразно выделить в индивидуальном строении верхней челюсти наличие трех дуг: зубной, альвеолярной и базальной (апикальной). Аналогичное изображение на рис. 3.

Зубная дуга верхней челюсти проходит по нижним краям зубов, начиная с передних резцов. Альвеолярная дуга проходит по альвеолярному гребню нижнего края десны. Базальная дуга проводится по верхушкам корней зубов, иначе называется апикальной (верхушечной). Следует учитывать, что коронки зубов на верхней челюсти всегда наклонены вестибулярно, а корни зубов - орально. Их соотношение для верхней челюсти выражается в том, что наиболее широкий периметр имеет зубная дуга, среднее положение занимает альвеолярная дуга и наименьшей дугой является базальная дуга или апикальный базис. Последняя и выдерживает максимальную нагрузку при жевательном давлении, где берут начало контрфорсы верхней челюсти.

**Выводы.** 1. Длина альвеолярной дуги верхнего ряда зубов постепенно увеличивается от брахикранов к мезокранам и еще более у долихокранов обоих полов, что связано с увеличением продольных размеров лицевого отдела черепа и, соответственно, верхней челюсти.

2. Ширина верхней альвеолярной дуги достигает максимальных значений у брахикранов, промежуточное место занимают мезокраны, при этом долихокранная форма черепа соответствует наименьшим значениям данного параметра.

3. Установлено, что долихокраны имеют дугообразно-суженную форму альвеолярной дуги верхней челюсти, мезокраны - средне-дугообразную, брахикраны - дугообразно-расширенную.

4. У человека зрелого возраста превалирует правосторонняя асимметрия внешнего края верхней альвеолярной дуги, и, соответственно, подобное расположение верхнего ряда зубов верхней челюсти, что связано с правосторонним типом жевания или его преобладанием в течение всей жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Doumit GD, Papay FA, Moores N. Management of sagittal synostosis: a solution to equipose. *J Craniofac Surg.* 2014; 25: 1260-1265.
2. Szucs A, Bujtár P, Sándor GK. Finite element analysis of the human mandible to assess the effect of removing an impacted third molar. *J Can Dent Assoc.* 2010; 76: a72.
3. Sara Abu-Ghanem, Dan M. Fliss. Surgical Approaches to Resection of Anterior Skull Base and Paranasal Sinuses Tumors. *Balkan Med J.* 2013; 30: 136-41.
4. Huiskes F. Bitemporal hemianopsia in frontonasal dysplasia, callosal agenesis, basal meningocele and eye abnormalities. *J. of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2013; 84: 915-917.
5. Farlie PG. Frontonasal Dysplasia: Towards an Understanding of Molecular and Developmental Aetiology. *Molecular Syndromology.* 2016; 7 (6): 312-321.
6. Hwang S, Song J, Lee J. Three-dimensional evaluation of dentofacial transverse widths in adults with different sagittal facial

- patterns. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018; 154 (3): 365-374.
7. Ranganathan K. Comparative effectiveness studies examining patient-reported outcomes among children with cleft lip and / or palate: a systematic review. *Plastic and reconstructive surgery.* 2015; 135 (1): 198-211.
8. Fearon JA. Evidence-based medicine: craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2014; 133: 1261-1275.
9. Hoffman D. Complications of TMJ surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015; 27: 109-124.
10. Follmann A. A novel concept for smart trepanation. *J Craniofac Surg.* 2012; 23 (1): 309-314.
11. Ümit A., Burak A., Asif A., Abdullah D. Osteoma and ectopic tooth of the left maxillary sinus: a unique coexistence. *Balkan Med J.* 2016; 33: 473-476.

## SUMMARY

### ANATOMICAL FEATURES OF THE MAXILLARY ALVEOLAR ARCH IN ADULTHOOD

Sazonova O., Vovk O., Hordiichuk D., Ikramov V.

*Kharkiv National Medical University, Human anatomy department, Ukraine*

Nowadays new efficient methods of dental correction and modern methods of abnormal bite correction are suggested. In this regard, seems to be important to study the existence of individual anatomical variability range of the maxilla and its structures. The research has been conducted on 100 bone samples of integral and fragmented skulls from the collections of anatomy department of Kharkiv National Medical University. In the conditions of research, detailed osteometry of the maxilla has been took place. Therefore, measurements have been included: length (from the posterior margin of the front incisive alveoli to the posterior margin of the hard palate); width (between the inner margins of the second molars alveoli); length (perimeter) of the dental arch. The length of the maxillary alveolar arch gradually increases from brachycephalic to mesocephalic and dolichocephalic of both genders. The width of the upper alveolar arch reaches the maximum values in brachycephalic type, an intermediate place is occupied by mesocephalic, dolichocephalic type of the skull corresponds to the minimal range. In adulthood have been found the prevalence of right-sided asymmetry of the external margin of the upper alveolar arch and hence the similar localization of the maxilla teeth row, due to the right-sided mastication type or its predominance throughout the life. According to received data, there are three main forms of upper alveolar arch in adulthood: expanded-arch, which differs by deployed curvature around the perimeter and typical for brachycephalic; medium-arch with the presence of different length along the perimeter in mesocephalic; narrow-arch with the predominance of longitudinal perimeters in dolichocephalic type. Maxillary dental arch lies along the lower edge of the teeth, starting from the frontal incisors. Alveolar arch passes through the alveolar crest (lower edge of the gums). Basal arch is going on the tops of the teeth roots, otherwise known as apical arch. Given that, the crowns of the upper jaw teeth are always inclined vestibularly and roots of teeth - orally. Their ratio to the maxilla expressed that the widest perimeter has dental arch, middle position - alveolar arch and the smallest one is apical. The last one withstands the maximal masticatory pressure and hence beginning of the maxillary buttresses at this level.

**Keywords:** adulthood, maxilla, osteometry, individual variability.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДУГИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ЧЕЛОВЕКА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

Сазонова О.Н., Вовк О.Ю., Гордийчук Д.А.,  
Икрамов В.Б.

*Харьковский национальный медицинский университет, кафедра анатомии человека, Украина*

В настоящее время предлагаются новые эффективные методы коррекции зубов и аномального прикуса. В связи с этим, необходимо изучить существующий индивидуальный анатомический диапазон изменчивости верхней челюсти и ее структур. Исследованы 100 образцов костей цельных и фрагментированных черепов из коллекции кафедры анатомии человека Харьковского национального медицинского университета. В условиях исследования проведена детальная остеометрия верхней челюсти и измерения длины от заднего края резцовых альвеол до заднего края твердого неба; ширины между внутренними краями альвеол вторых моляров и длины (периметр) зубной дуги.

Коронки зубов верхней челюсти всегда наклонены вестибулярно, а корни зубов - орально. Их взаимоотношение с верхней челюстью указывает, что самый широкий периметр имеет зубная дуга, среднее положение - альвеолярная дуга, а наименьший периметр - апикальная. Последняя выдерживает максимальное жевательное давление и, следовательно, здесь и берут начало верхнечелюстные контрфорсы.

## რეზიუმე

ზრდასრული ადამიანის ზედა ყბის ალვეოლური რკალის შენების თავისებურებები

ო. საზონოვა, ო. ვოვკი, დ. გორდიიჩუკი, ვ. იკრამოვი

*ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის ანატომიის კათედრა, უკრაინა*

სადღესოდ შემოთავაზებულია კბილებისა და ანომალური თანკბილების კორექციის ახალი ეფექტური მეთოდები. ამასთან დაკავშირებით, მნიშვნელოვანია ზედა ყბის და მისი სტრუქტურების ცვალებადობის ინდივიდუალური ანატომიური დიაპაზონის შესწავლა. გამოკვლეულია ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტის ადამიანის ანატომიის კათედრის კოლექციაში დაცული მთლიანი თავის ქალას და ქალას ფრაგმენტების 100 ნიმუშის ძვლები. ჩატარებულია ზედა ყბის დეტალური ოსტეომეტრია. გაზომილია: სიგრძე (საჭრელი ალვეოლების უკანა კიდიდან მაგარი სახის უკანა კიდემდე), სიგანე (მეორე მოლარების ალვეოლების შიდა კიდეებს შორის), კბილთა რკალის პერიმეტრი.

სხვა მანევრებლებთან ერთად, აღწერილია, რომ ზედა ყბის კბილების გვირგვინი ყოველთვის გადახრილია ვესტიბულურად, ხოლო ფესვები - ორალურად. მათი დამოკიდებულება ზედა ყბასთან ავლენს, რომ ყველაზე განიერი პერიმეტრი აქვს კბილების რკალს, საშუალო მდგომარეობა - ალვეოლურ რკალს, მინიმალური კი - აპიკალურს. ეს უკანასკნელი უძლებს მაქსიმალურ დეკვიტი წნევას და, შესაბამისად, აქ იღებენ სათავეს ზედა ყბის კონტრფორსები.

### ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ КРЫС В ДИНАМИКЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Любович О.Е., Марущак М.И., Криницкая И.Я., Габор Г.Г., Клищ И.Н.

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина*

Заболевания щитовидной железы по сей день являются наиболее распространенной эндокринной патологией после сахарного диабета типа 2 [13]. Среди населения Украины в структуре эндокринных заболеваний распространенность тиреоидной патологии составляет 51%, частота возникновения гипотиреоза среди взрослых и детей в Украине за последние 10 лет возросла, соответственно, на 7.5% и 4.3%, а распространенность субклинического гипотиреоза среди женщин репродуктивного возраста достигает 13.6-17.4% [12]. По данным группы ученых Тбилисского медицинского университета, изучающих морфо-эпидемиологию заболеваний щитовидной железы, 51.3% населения Грузии страдает от различных типов гипотиреоза [6]. Исследования в Северной Европе, Японии и США показали преобладание гипотиреоза у женщин в сравнении с мужчинами, в частности распространенность колеблется в пределах 0.6-12.0 на 1000 женщин и 1.3-4.0 на 1000 мужчин [8]. Известно, что гормоны щитовидной железы способны оказывать существенное

влияние на функции иммунной системы как в условиях *in vitro*, так и в живом организме. Такое действие наблюдается на уровне отдельных иммунокомпетентных клеток, их популяций и субпопуляций. С другой стороны, благодаря наличию на поверхности тиреоцитов рецепторов интерлейкинов, иммунные факторы также могут влиять на функциональную активность тиреоцитов, т.е., между тиреоидной и иммунной системами имеется достаточно существенная взаимозависимость [3]. Поскольку функции тиреоидной и иммунной системы являются взаимообусловленными, следует предполагать, что патологическое воздействие на одну систему может препятствовать эффективности работы другой [15].

Согласно литературным данным [14], стресс является ярко выраженной адаптивной реакцией, однако, он может быть причиной развития многих патологических процессов: гипотермии, гипогликемии вследствие угнетения секреции инсулина, нарушения катаболизма белков, сниже-



ния частоты дыхания и сердечных сокращений. В конечном итоге стресс приводит к расстройствам здоровья человека и животных, способствует возникновению болезней, является источником локальных и системных нарушений [1]. При стресс-реакции происходит фазное изменение иммунологической реактивности. В начальном периоде иммунокомпетентные клетки перераспределяются, снижается иммунный ответ клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Следующие реакции зависят от интенсивности и продолжительности действия отрицательного фактора, а также от реактивности организма [11].

Целью исследования явилось определить особенности изменений показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в условиях иммобилизационного стресса, который реализуется на фоне гипотиреоза.

**Материал и методы.** Для изучения особенностей течения стресс-реакции на фоне гипотиреоза использовали белых крыс-самцов линии Вистар, которые содержались на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). В каждую экспериментальную группу методом случайной выборки были включены по 10 животных массой  $210 \pm 20$  г. В исследовании всего использовано 84 животных, однако, ввиду гибели в течение эксперимента, на момент эвтаназии осталось 80 животных.

Гипотиреоз моделировали ежедневным введением *per os* с помощью зонда фармакопейного тиреостатика мерказолила («Здоровье», Украина) в дозе 25 мг/кг в течение 21 дня. Полноту достижения гипотиреоза контролировали измерением концентрации трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови, а также по динамике массы животных и их двигательной активности.

Острый иммобилизационный стресс (ОИС) моделировали путем привязывания подопытных крыс в положении на спине за 4 конечности без ограничения подвижности головы продолжительностью 3 часа. Исследование проводили спустя 2 (стадия тревоги) и 48 (стадия резистентности) часов после завершения действия стрессорного фактора. Хронический иммобилизационный стресс (ХИС), являющийся аналогом стадии истощения, моделировали тем же методом, который повторяли в течение 5 суток. Исследование проводили спустя 2 часа после последнего моделирования [9].

Экспериментальные животные были разделены на 8 групп: - интактные животные, которым перорально вводили дистиллированную воду в течение 21 дня;

- животные, которым моделировали гипотиреоз путем перорального введения мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 21 дня;

- животные, которым моделировали острый иммобилизационный стресс и проводили эвтаназию на стадии тревоги (2 ч.);

- животные, которым моделировали острый иммобилизационный стресс и проводили эвтаназию на стадии резистентности (48 ч.);

- животные, которым моделировали острый иммобилизационный стресс на фоне предварительно смоделированного гипотиреоза (стадия тревоги);

- животные, которым моделировали острый иммобилизационный стресс на фоне предварительно смоделированного гипотиреоза (стадия резистентности);

- животные, которым моделировали хронический иммобилизационный стресс;

- животные, которым моделировали хронический иммобилизационный стресс на фоне предварительно смоделированного гипотиреоза.

Для исследования использовали плазму крови. Животных декапитировали под тиопенталовым наркозом спустя 2 и 48 часов с момента завершения одноразовой иммобилизации и спустя 2 часа с момента завершения моделирования хронического иммобилизационного стресса.

Содержание общего тироксина (Т4) и общего трийодтиронина (Т3) в сыворотке определяли иммунофлуоресцентным методом с использованием стандартных тест-наборов «Immulite 1000». Концентрацию гормонов выражали в пмоль/л.

Исследование клеточного ( $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD3^+$ ) и гуморального ( $CD20^+$ ) иммунитета базировалось на взаимодействии моноклональных антител, меченных флуоресцентной меткой, с поверхностными антигенами лимфоцитов. Образцы анализировали на проточном цитофлуориметре Epics-XL производства "Beckman Coulter" (США).

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью программного обеспечения «Excel» и «STATISTICA» с использованием параметрических и непараметрических методов оценки полученных данных. Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), ее дисперсии и ошибки средней (m). Достоверность различий значений между независимыми количественными величинами определяли при нормальном распределении по t-критерию Стьюдента, в других случаях – с помощью U-критерия Мана-Уитни (достоверным считали различия при  $p < 0.05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** С целью оценки функционального состояния щитовидной железы у животных, которым моделировали гипотиреоз, определяли концентрацию тиреоидных гормонов в крови. Концентрация Т3 у здоровых крыс составила  $5.96 \pm 0.22$  пмоль/л, а у животных, которым вводили мерказолил, показатель был снижен в 2,7 раза и составил  $2.19 \pm 0.21$  пмоль/л. Концентрация Т4 у интактных крыс составила  $10.16 \pm 0.69$  пмоль/л, а после введения мерказолила уменьшилась в 2,4 раза от показателя интактных крыс и составила  $4.27 \pm 0.28$  пмоль/л. Изучение субъективных признаков гипотиреоза выявило уменьшение двигательной активности, более интенсивное, чем у интактных животных, рост массы тела, изменения шерсти, что указывает на развитие у животных явлений гипотиреоза вследствие введения мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 21 суток.

У животных с гипотиреозом на фоне снижения общей популяции Т-лимфоцитов (Т-клетки с фенотипом  $CD3^+$ ) было на 16.2% ниже контроля, достоверно уменьшались как хелперные Т-лимфоциты с фенотипом  $CD4^+$  на 24.4%, так и цитотоксические Т-лимфоциты с фенотипом  $CD8^+$  на 19.9%, при этом иммунорегуляторный индекс  $CD4^+/CD8^+$  увеличивался на 15.8% ( $p < 0.05$ , таблица). Следует отметить, что при смоделированном гипотиреозе снижается также популяция В-лимфоцитов (В-клетки с фенотипом  $CD20^+$  были на 16.2% ниже контроля). Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипотиреоз сопровождается существенным нарушением клеточного звена иммунитета, проявляется снижением в крови общей популяции Т-лимфоцитов, а также содержания лимфоцитов субпопуляций  $CD4^+$  и  $CD8^+$ , что создает неблагоприятный фон для течения иммобилизационного стресса. Полученные результаты совпадают с данными Соколенко В.Л. [7], который установил взаимосвязь между снижением



Таблица. Динамика показателей иммунного профиля крови крыс с иммобилизационным стрессом на фоне гипотиреоза,  $M \pm m$ )

Группа животных		Показатели	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD3 <sup>+</sup>	CD20 <sup>+</sup>
Без патологии, n=12			37.18±1.06	23.35±0.35	0.76±0.01	62.44±1.77	23.11±0.79
Гипотиреоз, n=12			28.11±1.29*	18.71±1.11*	0.88±0.02*	52.31±1.34*	18.59±0.91*
Иммобилизационный стресс	ОИС (стадия тревоги), n=10		31.49±1.02*	20.19±0.21*	0.81±0.04	52.13±1.35*	29.23±0.88*
	ОИС (стадия резистентности), n=10		35.27±1.34	22.46±0.57	0.79±0.05	61.33±1.12	24.12±0.97
	ХИС (стадия истощения), n=9		27.73±74.6	18.33±0.34*	0.73±0.04	43.52±1.32*	21.55±0.73
ГТ+ Иммобилизационный стресс	ОИС (стадия тревоги), n=10		23.33±1.04*#	17.31±0.43*#	0.72±0.03#	43.25±1.14*#	16.52±0.61*#
	ОИС (стадия резистентности), n=10		22.61±1.04*#	17.22±0.76*#	0.65±0.02*#	41.33±1.36*#	15.40±0.56*#
	ОИС (стадия истощения), n=7		19.21±1.05*#	15.20±0.65*#	0.64±0.03*#	38.41±1.34*#	13.55±1.07*#

примечания: \* – изменения показателей эутиреоидных и гипотиреоидных животных с острым и хроническим стрессом, достоверные относительно интактных ( $p < 0.05$ ); # – изменения показателей гипотиреоидных животных с острым и хроническим стрессом, достоверные относительно показателей эутиреоидных на соответствующие сутки исследования ( $p < 0.05$ )

содержания Т3 и выраженной иммуносупрессией функционально зрелых Т-лимфоцитов, за счет их хелперной субпопуляции с фенотипом CD4<sup>+</sup>, и содержанием естественных киллеров с фенотипом CD16<sup>+</sup>.

Следует отметить, что у эутиреоидных животных при иммобилизационном стрессе на стадии тревоги уменьшались уровни CD4<sup>+</sup> на 15.3% и CD8<sup>+</sup> - на 11.8% по отношению к контролю, при этом общий пул Т-лимфоцитов также достоверно снижался на 16.5%. На фоне снижения уровня CD3<sup>+</sup> достоверно возрастала популяция В-лимфоцитов - на 26.5% (таблица). На стадии резистентности исследуемые показатели возвращались к контрольным значениям. Стадия истощения характеризовалась уменьшением уровней CD4<sup>+</sup> на 25.4% и CD8<sup>+</sup> на 21.5% по отношению к контролю, при этом общий пул Т-лимфоцитов также достоверно снижался на 30.3%. При этом уровень CD20<sup>+</sup> оставался в пределах нормы.

Сравнивая исследуемые показатели иммунной системы на разных стадиях иммобилизационного стресса у крыс, следует отметить волнообразную динамику, которая характеризовалась снижением показателей клеточного иммунитета на стадии тревоги с адаптацией к действию стресса спустя 48 ч на стадии резистентности с последующим истощением адаптационных резервов на стадии истощения. Необходимо отметить также, что при экспериментальном хроническом иммобилизационном стрессе (стадия истощения) показатели клеточного иммунитета крови крыс были достоверно ниже таковых на стадии тревоги, в частности CD4<sup>+</sup> на 10.1%, CD8<sup>+</sup> - на 9.7% и CD3<sup>+</sup> - на 13.8%,  $p < 0.05$ , (рис. 1). Полученные данные объясняются вовлечением в процесс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. При стрессе гипоталамус уже в начале стадии тревоги

приводит к увеличению продукции кортиколиберина, который, попадая в аденогипофиз через местную портальную систему, стимулирует АКТГ. АКТГ, в свою очередь, способствует продукции кортикостероидов [4]. В результате, в кровь попадает большое количество глюкокортикоидов, которые вызывают нарастающую альтерацию кортизолчувствительных лимфоцитов. Под влиянием глюкокортикоидов такие лимфоциты погибают путем апоптоза или же уменьшается их чувствительность к стероидным и тимическим гормонам [2]. Результаты исследований авторов [10], изучающих состояние животных на стадии тревоги также свидетельствуют о лимфоцитопении. На стадии истощения снижение показателей Т-клеточного иммунитета, на наш взгляд, связано с атрофией тимуса, что некоторые ученые отождествляют с генетически детерминированным первичным иммунодефицитом [5].

Моделирование стресса на фоне гипотиреоза выявило снижение показателей клеточного иммунитета на всех стадиях патологического процесса. В частности, на стадии тревоги показатель CD4<sup>+</sup> составил 62.7%, CD8<sup>+</sup> – 74.1% и CD3<sup>+</sup> – 69.3% от уровня животных без смоделированной патологии, что было также ниже, соответственно, на 23.0%, 14.1% и 14.2% в сравнении с таковыми у эутиреоидных животных на соответствующей стадии ( $p < 0.05$ ). На стадии резистентности показатели практически не отличались от данных предыдущей стадии, что, было ниже таковых у эутиреоидных животных на 34.1%, 22.5% и 32.0%, соответственно. Моделирование хронического стресса на фоне гипотиреоза привело к наиболее значительному снижению клеточного иммунитета, в частности уровень CD4<sup>+</sup> составил 51.7%, CD8<sup>+</sup> - 65.1% и

CD3<sup>+</sup> – 61.5% от уровня животных без смоделированной патологии, что было также ниже соответственно на 22.9%, 13.4% и 8.2% аналогичных показателей эутиреодных животных на этой стадии стресса,  $p < 0.05$  (таблица). Нарушенные соотношения между субпопуляциями лимфоцитов CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> обусловило достоверное снижение иммунорегуляторного индекса на стадии резистентности ОИС и на стадии тревоги ХИС.

Сравнивая исследуемые показатели иммунной системы на разных стадиях иммобилизационного стресса на фоне гипотиреоза у крыс отмечается постепенное снижение показателей клеточного иммунитета с максимально низкими показателями на стадии истощения. Следует отметить, что на стадиях тревоги и резистентности при моделировании острого иммобилизационного стресса показатели клеточного иммунитета крови крыс достоверно не отличались между собой, тогда как между данными на стадии резистентности ОИС и на стадии истощения ХИС статистически значимой разницы не выявлено. Разница между уровнем CD4<sup>+</sup> на стадии тревоги ОИС и на стадии истощения ХИС на фоне гипотиреоза составила 11.0%, CD8<sup>+</sup> – 9.0% и CD3<sup>+</sup> – 7.8%,  $p < 0.05$  (рис. 2). Аналогичной была динамика изменений В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup>, которые являются продуцентами иммуноглобулинов (таблица, рис. 2).

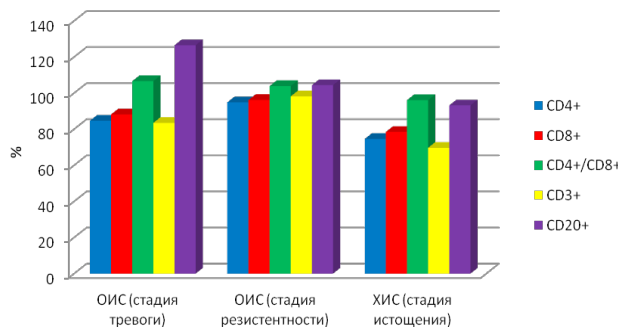


Рис. 1. Динамика показателей иммунного профиля крови крыс при различных стадиях иммобилизационного стресса

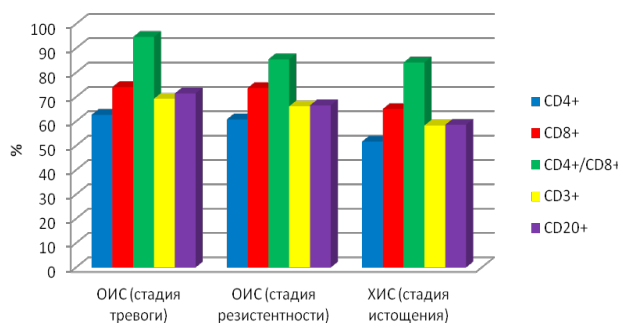


Рис. 2. Динамика показателей иммунного профиля крови крыс при различных стадиях иммобилизационного стресса на фоне гипотиреоза

Таким образом, у животных с иммобилизационным стрессом на фоне гипотиреоза существенно снижались показатели CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне уменьшения уровня CD3<sup>+</sup> лимфоцитов, что сопровождалось достоверным уменьшением иммунорегуляторного индекса. Обнаруженная недостаточность клеточного звена иммунного ответа отражала усиление отрицательного влияния иммобилизационного стресса на разных стадиях в условиях сопутствующего гипотиреоза.

## Выводы.

1. В условиях моделирования иммобилизационного стресса у крыс показатели клеточного иммунитета достоверно снижаются на стадии тревоги с адаптацией к действию стресса спустя 48 ч в стадии резистентности с последующим истощением адаптационных резервов на стадии истощения. На фоне снижения уровня Т-лимфоцитов на стадии тревоги достоверно возрастает популяция В-лимфоцитов (на 26.5%).

2. У животных с дефицитом йодсодержащих гормонов щитовидной железы отмечается достоверное снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета на всех стадиях иммобилизационного стресса, что сопровождается достоверным уменьшением иммунорегуляторного индекса ( $p < 0.05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

- Basha R.H.  $\beta$ -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats // Chem. Biol. Interact 2017; 5(245): 50-58.
- Bogaert P., Naessens T., Koker D. Inflammatory signatures for eosinophilic, neutrophilic allergic pulmonary inflammation reveal critical regulatory checkpoints // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2011; 300(5): 679-690.
- Colicchia M., Campagnolo L., Baldini E., Ulisse S., Valensise H., Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development // Human Reproduction Update 2014; 20(6): 884-904.
- Everly G.S., Lating J.M. The Anatomy and Physiology of the Human Stress Response. // A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response. Springer, N.Y. 2019.
- Grimbacher B., Warnatz K., Yong P. F. K., Korganow A.-S., Peter H.-H. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects // The Journal of allergy and clinical immunology. 2016; 137(1): 3-17.
- Many Georgians suffer from thyroid disorders <https://tsu.ge/science>
- Sokolenko V.L. Cellular immunity indices in people with certain thyroid status characteristics under conditions of low doses of chronic radiation exposure // Bull. Probl. Biol. Med. 2016; 1(126): 403-405.
- Vanderpump M.P.J. The epidemiology of thyroid disease // British Medical Bulletin 2011; 99: 39-51.
- Бондаренко С.Н., Бондаренко Н.А., Манухина Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1999; 128(8): 157-160.
- Верхоглядова Л.М., Курганова Л.В., Качур А.Ю. Интерпретация гематологических исследований // Ветеринарный госпиталь. «Фауна-сервис» 2005; 1: 35-40.
- Забродский П.Ф., Бирбин В. С. Иммунопатология при сочетании действия ядов общетоксического действия и механической травмы. Коррекция нарушений иммунного гомеостаза // Монография. – Саратов, 2012. – 175 с.
- Кравченко В.І. Йодний дефіцит як причина високої розповсюдженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС // Журнал НАМН України. 2016; 22(2): 222-229.
- Михайловская Н.С., Олейник Т.В., Михайловский Я. Клинико-патогенетическая роль аутоиммунным нарушениям и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, коморбидных с гипотиреозом (обзор литературы) // Буковинский медицинский вестник 2015; 1(73): 227-231.

14. Николаева А.В., Павлова А.А., Сиренко В.А., Ковальцова М.В., Сулхдот И.А., Добровольская А.Н. Влияние иммобилизационного стресса на состояние здоровья крыс в эксперименте // Актуальные проблемы транспортной медицины 2017; 2(48): 145-148.

15. Соколенко В.Л. Показатели клеточного иммунитета у лиц с определенными особенностями тиреоидного статуса в условиях хронического облучения в малых дозах // Вестник проблем биологии и медицины 2016; 1(126): 403-406.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF IMMUNE PROFILE IN BLOOD OF RATS IN THE DYNAMICS OF IMMOBILIZATION STRESS ON THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM

Lyubovich O., Marushchak M., Krynytska I., Habor N., Klishch I.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University. Ukraine

The aim of our study was to investigate the peculiarities of changes in the indices of cellular and humoral immunity in the case of immobilization stress, which is implemented against the background of hypothyroidism.

It was used 84 white Wistar male rats to study the peculiarities of the stress reaction against hypothyroidism. The study of cellular and humoral immunity was performed on a Beckman Coulter Epics-XL flow cytometer.

During the immobilization stress in rats, the cellular immunity indices reliably decrease at the anxiety stage with adaptation to the effect of stress after 48 h in the resistance stage with subsequent exhaustion of the adaptation reserves at the depletion stage. Against the background of a decrease in the T-lymphocyte level at the anxiety stage, the B-lymphocyte population significantly increased (by 26.5%).

In animals with deficiency of iodine-containing thyroid hormones, we noted a significant decrease in cellular and humoral immunity at all stages of immobilization stress, which was accompanied by a significant decrease of immunoregulatory index ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** immobilization stress, hypothyroidism, immunity, experiment.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ КРЫС В ДИНАМИКЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Любович О.Е., Марущак М.И., Криницкая И.Я., Габор Г.Г., Клиш И.Н.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Целью исследования явилось определение особенностей изменений показателей клеточного и гуморального звеньев

иммунитета в условиях иммобилизационного стресса, который реализуется на фоне гипотиреоза.

Для изучения особенностей течения стресс-реакции на фоне гипотиреоза исследовали 84 белых крыс-самцов линии Вистар. Изучение клеточного и гуморального иммунитета осуществляли на проточном цитофлюориметре Epics-XL производства "Beckman Coulter" (США).

В условиях моделирования иммобилизационного стресса показатели клеточного иммунитета у крыс достоверно снижались на стадии тревоги с адаптацией к действию стресса спустя 48 ч в стадии резистентности с последующим истощением адаптационных резервов на стадии истощения. На фоне снижения уровня Т-лимфоцитов на стадии тревоги достоверно возрастала популяция В-лимфоцитов (на 26,5%).

У животных с дефицитом йодсодержащих гормонов щитовидной железы отмечается достоверное снижение показателей клеточного и гуморального иммунитета на всех стадиях иммобилизационного стресса, что сопровождается достоверным уменьшением иммунорегуляторного индекса ( $p < 0.05$ ).

## რეზიუმე

ვირთავების სისხლის იმუნური პროფილის თავისებურებები იმობილიზაციური სტრესის დინამიკაში ჰიპოთირეოზის ფონზე

ო. ლიუბოვიჩი, მ. მარუშჩაკი, ი. კრინიცკაია, გ. გაბორი, ი. კლიში

ტერნოპილის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნიტეტის უჯრედული და ჰუმორული რეგულაციის მაჩვენებლების ცვლილებების თავისებურებათა შეფასება ჰიპოთირეოზის ფონზე განვითარებული იმობილიზაციური სტრესის პირობებში.

სტრეს-რეაქციის კვლევისათვის გამოყენებული იყო ვისტარის სახის 84 მამრი თეთრი ვირთავა. უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის შესწავლა სორციელდებოდა "Beckman Coulter"-ის (აშშ) წარმოების გამდინარე ციტოფლუორიმეტრზე.

იმობილიზაციური სტრესის მოდელირების პირობებში ვირთავების უჯრედული იმუნიტეტის მაჩვენებლები განგაშის სტადიაზე სარწმუნოდ მცირდება, 48 საათის შემდეგ რეზისტენტობის სტადიაზე სტრესთან ადაპტაციით და ადაპტაციური რეზერვების შემდგომი ამოწურვით განლევის სტადიაზე. Т-ლიმფოციტების მაჩვენებლების შემცირების ფონზე განგაშის სტადიაზე სარწმუნოდ მატულობს В-ლიმფოციტების პოპულაცია (26,5%-ით).

ფარისებრი ჯირკვლის იოდშემცველი ჰორმონების დეფიციტის მქონე ცხოველებში იმობილიზაციური სტრესის ყველა სტადიაზე უჯრედული და ჰუმორული იმუნიტეტის ყველა მაჩვენებელი სარწმუნოდ მცირდება, რასაც თან ახლავს იმუნორეგულაციური ინდექსის სარწმუნო დაქვეითება ( $p < 0.05$ ).

## SEX DIFFERENCES IN RESPONSE TO EXPERIMENTALLY INDUCED PAIN

Apkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M.

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

Sex differences in response to experimentally induced pain have been investigated using a wide variety of stimulus modalities including mechanical (blunt pressure and punctate mechanical stimuli), electrical, thermal (heat and cold), ischemic, and chemical stimuli [1,4,10,22,42]. Previous qualitative and quantitative reviews showed that women display greater sensitivity to multiple pain modalities compared with men [19,29,30,32]. However, subsequent systematic review concluded that “10 years of laboratory research failed to produce a clear and consistent pattern of sex differences with respect to pain sensation in humans” [33]. Culprit to this conclusion must be the fact that sensitivity to pain in females is largely affected by fluctuating female gonadal hormones through different phases of ovarian-menstrual cycle (OMC). Number of studies revealed increased sensitivity to pain, i.e. low pain threshold and tolerance, in response to most pain modalities during the luteal phase relative to the follicular [11,34,35]. Our recent study showed the same dynamics, increased pain sensation induced by heat and mechanical stimuli in the luteal phase relative to the follicular phase in young almost healthy females [6]. Moreover, we found positive correlation between thresholds for mechanical pressure, pain and pain tolerance, on the one hand, and follicle stimulating hormone (FSH) during the follicular phase of the OMC, on the other. All above mentioned parameters and decrease in heat pain threshold positively correlated with progesterone level during luteal phase as well [5,6]. Consequently, attempts to study sex differences in pain sensation would prove fruitless without considering phases of OMC.

Studies on healthy males revealed modulating effect of male gonadal hormones on pain sensation [2,14,38]. In this way, the most studied one is testosterone, which positively correlates with threshold for pain induced by various types of pain stimuli. Our recent study found significant positive correlation between heat pain threshold and free testosterone and insignificant positive correlation between the given hormone and cold pain threshold in young almost healthy males [7].

Modulating effects of different hormones on various types of sensory receptors, including pain receptors, and receptor proteins have been under unrelenting scientific scrutiny during recent years. [26]. The largest group of receptor proteins connected with thermal and mechanical pain sensation is the family of transient receptor potential cation channel (TRP) and its most studied representative TRPV1 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member1) [31].

Upon activation, TRPV1 allows transient influx of cations, especially  $Ca^{2+}$ . TRPV1 can be activated by a diverse variety of stimuli, including heat ( $>40^{\circ}C$ ), mechanical pressure, acids, vanilloids (e.g., capsaicin), gingerol and endocannabinoids. Activation of TRPV1 on axon terminals causes burning sensation and pain [13].

Number of studies show an elevated thermal pain sensation due to increase in TRPV1 expression under physiological conditions as a result of administration of certain biologically active substances as well as during different pathological processes

including inflammation and nerve injury [25]. Two clinical studies report sex differences in response to pain caused by TRPV1 stimulation [18,24]. Still others reveal greater pain sensations induced by TRPV1 agonists in female subjects rather than males. Along with these findings, certain gonadal hormones are proved to affect TRPV1 expression [3,16,23,27]. Additionally, our recent study showed correlation between the level of progesterone and increase in TRPV1 concentration during luteal phase of the OMC in young almost healthy females [6]. Study performed on male rats indicate that testosterone plays a key role in the inhibition of TRPV1 expression in chronic inflammatory pain model [9]. Our study detected significant negative correlation between heat pain threshold and TRPV1 level in almost healthy males [7].

Based on these data, we find it very attractive to study sex differences in pain sensation against the background of the hormonal status and the dynamics of the TRPV1 level, key receptor protein of the nociceptive system. Therefore, the purpose of the given study is to elucidate the relationship among thermal and mechanical sensations, pain thresholds and the dynamics of the TRPV1 level in almost healthy young males and females in their follicular and luteal phases of the OMC.

**Material and methods.** Participants: 61 healthy volunteers of 18-25 years of age – 32 males and 30 females. Exclusion criteria: chronic pain, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and other disorders that can affect pain sensation, use of pain killers 24 hours prior to start of the study. In addition to detailed anamnesis, complete blood counts were performed prior to start of the study to confirm health status of the participants and rule out certain pathologies that could affect perception of pain such as: various types of anemia, thrombocytopenia, inflammatory and allergic reactions.

Written informed consent was obtained from every participant prior to the start of the study. The study was approved by Tbilisi State Medical University Biomedical Research Committee and conducted in accordance with the guidelines for research involving human subjects put forth by the

International Association for the Study of Pain.

At the first stage of the study, indices of height, weight, blood pressure and body mass index (BMI) of the subjects were obtained, and medical history forms were filled out. The study was performed in an isolated soundproof room and comfortable conditions. Duration of the study for each subject was 1-1.5 hours.

Blood samples of 6 ml were obtained from the cubital vein in the morning before breakfast following 12-hour fasting period. Serum was extracted from the collected blood and immediately frozen at  $-20^{\circ}C$  with a shelf life of 30 days.

Blood serum enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed using HumaReader analyzer (Germany) to detect: TRPV1 protein level using «Human TRPV1 ELISA Kit» test-systems (MyBioSource, Inc., USA), FSH, LH, prolactin and progesterone levels in females and free testosterone level in males using HUMAN ELISA test-systems.

Contact thermal stimuli were delivered to subjects with the



Table. Sex hormones levels ( $\pm$ SD) in females and males

Females		
	Follicular phase of OMC	Luteal phase of OMC
FSH (IU/l)	5.21 ( $\pm$ 1.47)	4.29 ( $\pm$ 0.98)
LH (IU/l)	6.82 ( $\pm$ 1.96)	5.79 ( $\pm$ 1.65)
Prolactin (mIU/l)	316.7 ( $\pm$ 105.9)	364.1 ( $\pm$ 97.8)
Progesterone (ng/ml)	0.76 ( $\pm$ 0.18)	11.9 ( $\pm$ 4.46)
Males		
Free testosterone (pg/ml)	15.1 ( $\pm$ 5.3)	

help of computer-controlled Medoc Pathway combined ATS/CHEPS system (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) which is a Peltier element-based stimulator. Temperature levels were monitored by a contactor-contained thermistor and returned to preset baseline temperature of 32 °C by active cooling at a rate of 10 °C/second. The 30 mm<sup>2</sup> contact probe was applied to the left volar forearm and affixed with velcro straps. Warmth and cold thresholds, heat and cold pain thresholds were assessed using an ascending or descending method. From the baseline temperature of 32 °C, contactor temperature increased or decreased at a rate of 0.5 °C/second until the subject responded by pressing a button. The cut-off temperature to avoid tissue damage was 55°C for heat stimuli and 0°C for cold stimuli for all trials. Interstimulus intervals of 10 seconds were maintained between successive stimuli to avoid either sensitization or habituation of cutaneous receptors. Thermal stimuli were delivered in the following order: 4 trials of cold sensation threshold (CSTh) and 4 trials of heat sensation threshold (HSTh), 3 trials of cold pain threshold (CPTTh) and 3 trials of heat pain threshold (HPTTh). Values for CSTh, HSTh, CPTTh and HPTTh were averaged. The position of the thermode was slightly altered between trials to avoid sensitization or habituation.

Thresholds for mechanical pressure, pain and pain tolerance were determined using computerized pressure algometer (AlgoMed, Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel). A handheld pressure algometer with a flat probe, surface area 1 cm<sup>2</sup>, was applied to the left volar forearm to deliver a steadily increasing and quantifiable pressure at a rate of 30 kPa/s. The quantitative assessment of the parameters was automatically performed by pressing the remote control button.

Mechanical stimuli were delivered in the following order: 4 trials of mechanical pressure threshold (MPTh), 4 trials of mechanical pain threshold (MPTh), and 4 trials of mechanical pain tolerance (MPT). Values for MPTh, MPTh and MPT were averaged. Interstimulus intervals of 30 seconds were maintained between successive stimuli to avoid sensitization or habituation of cutaneous receptors, and position of the algometer was slightly altered as well between trials to avoid the same effects. Total area for stimulation was about 6x5 cm. In order to avoid startle response, training session was held with the subjects before testing.

At the first stage, mechanical pressure threshold was determined as subjects first perceived a mechanical pressure stimulus (mechanical pressure threshold, MPTh) and responded by pressing a button. At the second stage, mechanical pain threshold was determined as subjects first perceived pain and respond-

ed by pressing a button. At the final stage, mechanical pain tolerance was determined when subjects pressed a button as pain, caused by painful stimuli, became intolerable.

Data were presented as mean $\pm$ standard deviations. Differences between means were rendered statistically significant if  $p < 0.05$ . Mean values for each of the responses for detection of various degrees of thermal sensation and thermal pain thresholds were calculated. One-way analysis of variance (ANOVA, F score) was used to assess levels of gonadal hormones, TRPV1 and various degrees of thermal and mechanical pain sensations within and among subject groups.

**Results and their discussion.** The average age of participants was 21.5 $\pm$ 2.9 years.

Analysis of the values for sex hormones obtained from 30 female subjects revealed significant decrease in the concentration of FSH during the luteal phase of the OMC ( $F=7.39$ ,  $p < 0.001$ ). There were no significant deviations for the levels of LH ( $F=4.45$ ,  $p=0.039$ ) and prolactin ( $F=3.02$ ,  $p=0.087$ ) in both phases of the OMC. Progesterone level in the luteal phase was significantly elevated relative to follicular ( $F=78.2$ ,  $p < 0.001$ ). All of the values, mentioned above, correspond with the physiological dynamics of the OMC. Values for free testosterone obtained from 32 male subjects also fall within the physiological reference range (Table).

Based on data obtained, males showed significantly high mechanical pain tolerance ( $F=109.8$ ,  $p < 0.001$ ) and heat pain threshold ( $F=17.9$ ,  $p < 0.001$ ) compared with females in both phases of the OMC (Fig.1,2). Thresholds for Mechanical pain ( $F=0.46$ ,  $p=0.5$ ,  $F=31.9$ ,  $p < 0.001$ ), mechanical pressure ( $F=1.16$ ,  $p=0.28$ ,  $F=16.7$ ,  $p < 0.001$ ), cold pain ( $F=4.18$ ,  $p=0.045$ ,  $F=8.9$ ,  $p < 0.01$ ) and heat sensation ( $F=2.61$ ,  $p=0.11$ ,  $F=10.2$ ,  $p < 0.01$ ) were insignificantly higher in males compared with females in the follicular phase of the OMC, although, significantly higher compared with females in the luteal phase of the OMC (Figure 1-3). We didn't find any differences in cold sensation threshold between males and females in both follicular and luteal phases of the OMC (Fig. 3).

As for the dynamics of TRPV1 level, our study found significant differences in the level of this protein according to sex and phases of the OMC with the maximal level found in females in their luteal phase of the OMC, lower in males and minimal in females in their follicular phase of the OMC (Fig. 4).

Given work presents study on pain sensation in almost healthy young males and females. We recruited relatively large number ( $n=62$ ) of participants whose health status was confirmed by detailed anamnesis and complete blood counts. We also made detailed analysis of female the hormonal status in both follicular and luteal phases of the OMC and free testosterone in males.

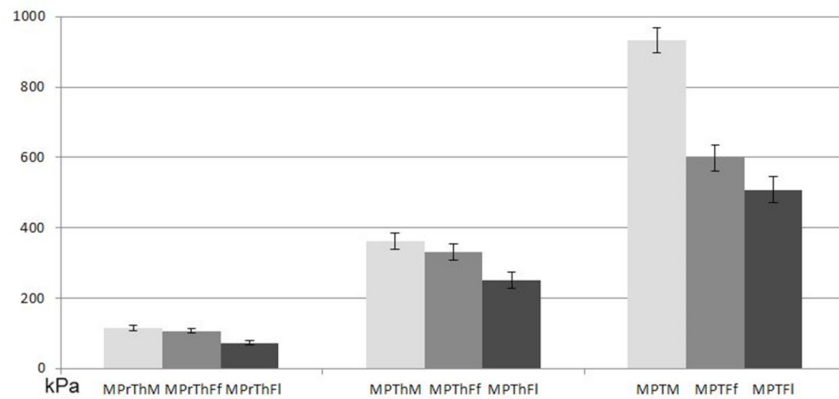


Fig. 1. Mechanical pressure threshold (MPrTh), mechanical pain threshold (MPTh) and mechanical pain tolerance (MPT) in males (M) and females in follicular (Ff) and luteal (Fl) phases of the OMC

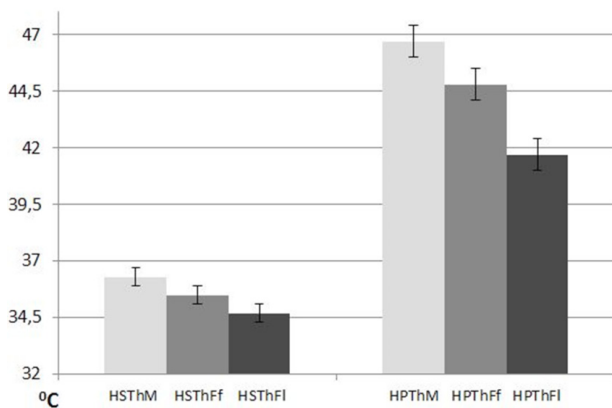


Fig. 2. Heat sensation threshold (HSTh) and heat pain threshold (HTh) in males (M) and females in follicular (Ff) and luteal (Fl) phases of the OMC

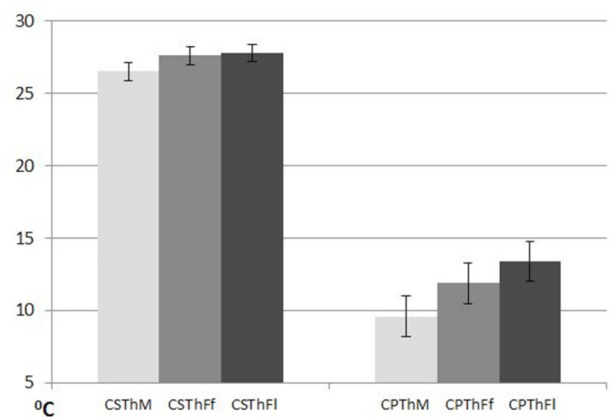


Fig. 3. Cold sensation threshold (CSTh) and cold pain threshold (CPTh) in males (M) and females in follicular (Ff) and luteal (Fl) phases of the OMC

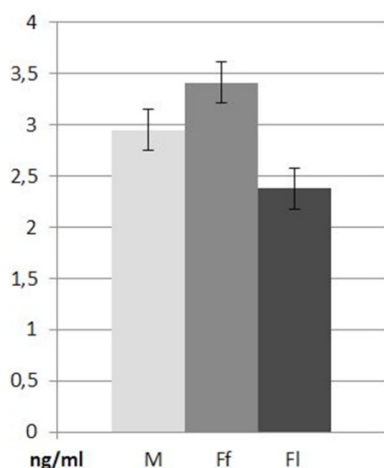


Fig. 4. TRPV1 level in males (M) and females in follicular (Ffol) and luteal (Flut) phases of the OMC

Sex differences in pain sensation found by this study correspond with the results yielded by many other works [8,39,40,42,44]. However, none of the works published so far focus on female hormonal status and phases of the OMC while placing under scrutiny sex differences in pain sensation. Given study pioneers in analyzing pain sensation induced by thermal and mechanical stimuli against the background of TRPV1 re-

ceptor protein concentration in young males with normal free testosterone level and in young females with normal gonadal hormone levels in their follicular and luteal phases of OMC.

We found insignificant differences in mechanical pressure threshold, mechanical pain threshold, cold pain threshold and heat sensation threshold between males and females in their follicular phase of the OMC and significant differences of these same parameters between males and females in their luteal phase of the OMC. This can be explained by different nociceptor modalities [22], influence of gonadal hormones and distribution of their receptors in the areas of the peripheral and central nervous systems involved in nociception [15,16]. Interaction of the above mentioned factors must be involved in the data yielded by this study regarding different TRPV1 levels in males and females in two phases of the OMC with the maximal level found in females in their luteal phase of the OMC, lower in males and minimal in females in their follicular phase of the OMC.

Possible reason for higher pain threshold and tolerance in males compared with females in response to thermal and mechanical stimuli must be antinociceptive effect of testosterone. This supposition is supported by a few other studies which found positive correlation between testosterone level and pain threshold in males as well as pain reducing effects of administered testosterone [17,21,45,47]. Similar relation was found in our recent work [7]. Moreover, study performed by Bai et al. states that testosterone plays a key role in the inhibition of TRPV1 expression through downregulation of mRNA level [9]

that must be one of the causative factors of significantly low level of this protein in males compared with females in the luteal phase of the OMC found in this study.

Nociceptive and antinociceptive effects of certain female gonadal hormones revealed by some works [20,26,41,43] explain decreased pain threshold and tolerance in females, as well as different values of these parameters in two phases of the OMC found in our work. Several studies indicate significant antinociceptive effect of estrogens and nociceptive effect of progesterone [16,28,37] that must be the cause of elevated pain threshold and tolerance in the follicular phase of the OMC compared with luteal. The same effect was demonstrated by our present and previous studies for thermal and mechanical pain thresholds and mechanical pain tolerance [5,6]. Potent antinociceptive effect of estrogens also appears to determine significantly low TRPV1 level in the follicular phase of the OMC compared with luteal in females and in males as well. One of the mechanisms, that most likely explains this dynamics, is the influence of progesterone on the expression of the receptor protein TRPV1, which enhances the synthesis of nerve growth factor, which, in its turn, positively regulates transcriptional activity of the promoter regions of the TRPV1 gene, and enhances, in an indirect way, TRPV1 protein translation [12,46].

Sex and individual (follicular and luteal phases of OMC in females) differences in cold sensation threshold were not statistically significant, obviously, by reason of very little difference between starting “comfort” temperature of 32°C and detected cold sensation 27.4±2.9°C thresholds.

An interesting detail detected in our study was that all sex and individual (different phases of the OMC in females) differences in pain sensation are mostly related to pain induced by mechanical and heat stimuli rather than cold stimuli. TRPV1 receptor protein level dynamics clearly explain this phenomenon. As TRPV1 activation occurs only at temperatures above 40°C and in response to mechanical stimuli, sex and individual differences in heat and mechanical pain thresholds as well as mechanical pain tolerance compared with cold pain threshold seems logical.

**Conclusion.** Given work presents study of sex differences in pain sensation against the background of phases of OMC in females. Mechanical pain tolerance and heat pain thresholds were significantly higher in males compared with females in both phases of the OMC. Thresholds for mechanical pain, mechanical pressure, cold pain and heat sensation were insignificantly higher in males compared with females in their follicular phase but significantly higher compared with females in their luteal phase of the OMC. No differences were found in cold sensation threshold between males and females in either follicular or luteal phases of the OMC. Marked differences were detected in receptor protein TRPV1 levels with the maximal level found in females in their luteal phase of the OMC, lower in males and minimal in females in their follicular phase of the OMC.

## REFERENCES

1. Akhani, P., Mendpara, S., Palan, B. Gender Differences in Response to Experimental Pain among Medical Students from a Western State of India // *International Journal of Medical Students*, 2014;2(1), 13-17.
2. Aloisi AM, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain // *HormBehav* 2006;50:1-7.
3. Aloisi AM, Sorda G. Relationship of female sex hormones with pain perception: focus on estrogens. *Pain Manage* 2011;1:229-38.
4. Aloisi, A. M. Why We Still Need To Speak About Sex Differences and Sex Hormones in Pain // *Pain and Therapy*, 2017;6(2),111-114.
5. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, et al. Correlation between mechanical pain sensitivity degree and MOR protein concentration over various phases of the ovarian-menstrual cycle // *Medical News*. 2018; 6(279):137-143.
6. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, et al. Correlation between heat pain threshold degree and TRPV1 receptor protein level over various phases of the OMC // *Georgian Medical News*. 2018; 6(279):137-143.
7. Apkhazava M, Kvachadze I, Tsagareli M, et al. The relationship between thermal pain sensation, free testosterone, TRPV1, MOR levels and various degrees of hostility in young healthy males // *Georgian Medical News*. 2018; 10(283):109-114.
8. BagwathPersad LA, Kamerman PR, Wadley AL. Predictors of Cold and Pressure Pain Tolerance in Healthy South African Adults // *Pain Med*. 2017 Nov 1;18(11):2126-2137.
9. Bai X, Zhang X, Zhou Q. Effect of Testosterone on TRPV1 Expression in a Model of Orofacial Myositis Pain in the Rat // *J MolNeurosci*. 2018 Jan;64(1):93-101.
10. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings// *Br J Anaesth*. 2013;111(1):52-8.
11. Bartley EJ, Rhudy JL. Comparing pain sensitivity and the nociceptive flexion reflex threshold across the mid-follicular and late-luteal menstrual phases in healthy women // *Clin J Pain*. 2013;29:154-61.
12. Bjorling DE, Beckman M, Clayton MK, et al. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone // *Neuroscience*. 2002;110(1):15567.
13. Brock T. TRPV1 Pain Peppers and Prostaglandins. *Cayman Chemical*. 2008;09-01.
14. Choi JC, Park YH, Park SK et al. Testosterone effects on pain and brain activation patterns // *ActaAnaesthesiol Scand*. 2017 Jul;61(6):668-675.
15. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones // *Eur J Pain* 2004;8:397-411.
16. Craft RM. Modulation of pain by estrogens // *Pain*. 2007;132:S3-S12.
17. Duarte RV, Raphael JH, Sparkes E, et al. Long-term intrathecal drug administration for chronic nonmalignant pain // *J NeurosurgAnesthesiol* 2012;24:63-70.
18. Ferrell WR, Wong BB, Lockhart JC, et al. Gender differences in regional cutaneous microcirculatory responses to capsaicin // *FundamClinPharmacol* 2004;18(2):195-200.
19. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, et al. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings // *J Pain*. 2009;10:447-85.
20. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses // *NeurosciBiobehav Rev*. 2000 Jun;24(4):485-501.
21. Gharaghozlu N, Ahmadi R, Khakpour B, et al. Effects of Testosterone on Pain Threshold. International Conference on Chemical, Agricultural and Medical Sciences (CAMS-2014) May 2-3, 2014 Antalya (Turkey).
22. Gray R. Pain, perception and the sensory modalities: revisiting the intensive theory // *Review of Philosophy and Psychology* 2014;5(1): 87-101.
23. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report // *Pain* 2007;132:S26-45.

24. Hartmann EM, Handwerker HO, Forster C. Gender differences in itch and pain-related sensations provoked by histamine, cowhage and capsaicin // *ActaDermVenereol* 2015;95(1):25–30.
25. Hucho T, Levine J.D. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology // *Neuron* 2007;55:365–376.
26. Kowalczyk WJ, Sullivan MA, Evans SM, et al. Sex differences and hormonal influences on response to mechanical pressure pain in humans // *J Pain*. 2010;11:330–342.
27. Kuba T, Quinones-Jenab V. The role of female gonadal hormones in behavioural sex differences in persistent and chronic pain: clinical versus preclinical studies // *Brain Res Bull* 2005;66:179–88.
28. Máximo MM, et al. Low-dose progestin-releasing contraceptives are associated with a higher pain threshold in healthy women // *FertilSteril*. 2015 Nov;104(5):1182-9.
29. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon // *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:859–66.
30. Paller CJ, Campbell CM, Edwards RR, Dobs AS. Sex-based differences in pain perception and treatment // *Pain Med*. 2009;10:289–99.
31. Patapoutian A, Tate S, Woolf C. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. *Nature Reviews*, 2009;8:55-68.
32. Popescu A, LeResche L, Truelove EL, et al. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review // *Pain*. 2010;150:309–18.
33. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, et al. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and experimental pain perception-part 1: are there really differences between women and men? // *Pain*. 2012;153:602–18.
34. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, et al. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle // *Pain*. 1999;81:225.
35. Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJ, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans // *Biol Psychol*. 2009 Jul;81(3):189-91.
36. Skovbjerg S, Jørgensen T, et al. Conditioned pain modulation and pressure pain sensitivity in the adult Danish general population: The DanFunD study // *J Pain*. 2017 Mar;18(3):274-284.
37. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, et al. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women // *J Neurosci*. 2006;26:5777–85.
38. Sobas EM, Reinoso R, Cuadrado-Asensio R et al. Reliability of Potential Pain Biomarkers in the Saliva of Healthy Subjects: Inter-Individual Differences and Intersession Variability // *PLoS One*. 2016 Dec 1;11(12):e0166976.
39. Sorge RE, Strath JL. Sex differences in pain responses. *Current Opinion in Physiology* 2018, 6:75–81
40. Sorge RE, Totsch SK. Sex Differences in Pain // *J Neurosci Res*. 2017 Jun; 95(6):1271-1281.
41. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women // *Pain*. 2009;146:47–55.
42. Tsagareli M.G., Gurtskaia G. P, Mjavanadze D. S, et al. Thermal and mechanical sensory and pain testing in healthy students.
43. Veldhuijzen D, Keaser M, Traub D, et al. The role of circulating sex hormones in menstrual cycle dependent modulation of pain-related brain activation // *Pain*. 2013 Apr;154(4):548–559.
44. Waller R, Smith AJ, O’Sullivan PB, et al. Pressure and cold pain threshold reference values in a large, young adult, pain-free population // *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:114-122.

45. Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation*// 2014 May-Jun;7(3):468-75.
46. Xue Q1, Jong B, Chen T, et al. Transcription of rat TRPV1 utilizes a dual promoter system that is positively regulated by nerve growth factor // *J Neurochem*. 2007 Apr;101(1):212-22.
47. Yi H, Kim MA, Back SK, et al. A novel rat forelimb model of neuropathic pain produced by partial injury of the median and ulnar nerves // *Eur. J. Pain*. 2011;15:459-466.

## SUMMARY

### SEX DIFFERENCES IN RESPONSE TO EXPERIMENTALLY INDUCED PAIN

**Apkhazava M., Kvachadze I., Tsagareli M., Chakhnashvili M.**

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

The purpose of this study was to elucidate the relationship between thermal and mechanical sensation, as well as pain thresholds degrees and the dynamics of the TRPV1 level in almost healthy young males and females in the follicular and luteal phases of the OMC. We found gender differences for some pain sensation indices, taking into account OMC phases of females. Mechanical pain tolerance and heat pain thresholds were significantly higher in males compared with females in both phases of the OMC, also, mechanical pain, mechanical pressure, cold pain and heat sensation thresholds were insignificantly higher in males compared with females in follicular phase of the OMC and significantly higher – in luteal phase of the OMC. We haven’t found any differences in cold sensation threshold between males and females in both phases of OMC. Moreover, we found significant gender and interphase differences in receptor protein TRPV1 level – the maximal level in females in luteal phase of the OMC, lower in males and minimal in females in follicular phase of the OMC.

**Keywords:** mechanical pain tolerance.

## РЕЗЮМЕ

### ПОКАЗАТЕЛИ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

**Абхазова М.В., Квачадзе И.Д., Цагарели М.Г., Чакнашвили М.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии, Грузия*

Целью данного исследования являлось изучение корреляции степени термической и механической чувствительности, а также болевых порогов и динамики уровня *TRPV1* среди практически здоровых молодых мужчин и женщин, у последних - в фолликулярной и лютеиновой фазах овариально-менструального цикла. Установлены гендерные различия по некоторым показателям болевой чувствительности, учитывая, в том числе, и фазы овариально-менструального цикла (ОМЦ) женщин. Порог механической болеустойчивости и тепловой болевой порог значительно высокие у мужчин в сравнении с



женщинами в обеих фазах ОМЦ, также механический болевой порог, порог механического давления, холодовой болевой порог и порог тепловой чувствительности незначительно высокие среди мужчин в сравнении с женщинами в фолликулярной фазе ОМЦ и значительно высокие – в лютеиновой фазе ОМЦ. По показателям порога холодовой чувствительности значительных различий между мужчинами и женщинами как в фолликулярной, так и лютеиновой фазах ОМЦ не выявлено. Также выявлены значительные гендерные и межфазовые различия в концентрации рецепторного белка TRPV1: максимальный уровень среди женщин в лютеиновой фазе ОМЦ, более низкий среди мужчин и минимальный – среди женщин в фолликулярной фазе ОМЦ.

რეზიუმე

ექსპერიმენტული ტკივილის მგრძობელობის გენდერულ განსხვავებათა მანევრებლები

მ. აფხაზავა, ი. კვაჭაძე, მ. ცაგარელი, მ. ჩახნაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა თერმული და მექანიკური მგრძობელობის ხარისხის, ასევე, ტკივილის

ზღურბლისა და TRPV1-ს (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) დინამიკის კორელაციის შეფასება პრაქტიკულად ჯანმრთელ ახალგაზრდა მამაკაცებსა და ქალებში, ამ უკანასკნელთა ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის ფოლიკულურ და ლუთეინურ ფაზებში. დადგენილია ტკივილის მგრძობელობის გენდერული განსხვავებანი, მათ შორის – ოვარიულ-მენსტრუალური ციკლის (ომც) ფაზების მიხედვით. მექანიკური ტკივილისადმი გამძლეობის და თერმული ტკივილის ზღურბლი მნიშვნელოვნად მაღალია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში ომც-ის ორივე ფაზაში; მექანიკური ტკივილის, მექანიკური ზეწოლის, სიცივის ტკივილის ზღურბლი და თერმული მგრძობელობის ზღურბლი უმნიშვნელოდ მაღალია მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში ომც-ის ფოლიკულურ ფაზაში და მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე ქალებში ლუთეინურ ფაზაში. სიცივის მგრძობელობის ზღურბლის მანევრებლების თვალსაზრისით ქალებსა და მამაკაცებს შორის, ქალებში კი – ფოლიკულურ და ლუთეინურ ფაზებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლინდა. დადგენილია TRPV1-ს რეცეპტორული ცილის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი გენდერული და ფაზათშორისი განსხვავება: მაქსიმალური მანევრებელი აღინიშნება ქალებში ომც-ის ლუთეინურ ფაზაში, ნაკლები – მამაკაცებში და მინიმალური – ქალებში ომც-ის ფოლიკულურ ფაზაში.

## ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Авдеев А.В., Бойкив А.Б., Древницкая Р.А.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Украина

Высокая распространенность заболеваний пародонта, склонность к прогрессированию с формированием комплекса патологических изменений в его тканях, приводящих к потере зубов и нарушению функционирования зубочелюстного аппарата в целом, является значимой медико-социальной проблемой.

Научные исследования этиологии заболеваний пародонта свидетельствуют, что возникновение патологических изменений происходит при действии факторов, которые могут ослаблять или усиливать патогенетический потенциал микробной флоры полости рта и продуктов ее обмена; патогенного воздействия микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности в зубном налете; общих факторов, которые регулируют метаболизм тканей полости рта. На сегодняшний день доказано, что организм человека функционирует в неразрывном единстве с экологическими факторами окружающей среды, поэтому возможны изменения предварительно сформированных адаптационных, генетических и психофизиологических характеристик организма. Резкое ухудшение экологических условий проживания, постоянные стрессы существенно изменили реактивность организма современного человека и ограничили его адаптационные возможности. При таких условиях не уменьшается пародонтологическая заболеваемость - согласно данным ВОЗ, почти

90% населения земного шара имеют болезни пародонта, изменяется течение воспалительной реакции в пародонте [4].

Исследования особенностей появления и развития воспалительного процесса в пародонте, в частности у детей, причины его хронизации, присоединение дистрофических процессов с учетом изменений реактивности организма и отклонение воспаления в гипо- и гиперэргическую сторону, носят фрагментарный, разрозненный характер, не создают целостного представления и требуют дальнейшей разработки и уточнения.

Обновление поврежденных клеточных мембран, поддержание гомеостаза, непосредственное активирующее влияние на элиминацию патогенных структур - все эти процессы обеспечиваются перекисным окислением липидов (ПОЛ) биологических мембран. Известно, что данный процесс является неотъемлемой частью воспаления, в том числе, и в тканях пародонта. Степень активации ПОЛ и системы противодействия накоплению свободнорадикальных соединений, т.е. системы антиоксидантов, являются факторами, которые определяют тяжесть этого заболевания [2].

Вместе с тем, степень повреждающего действия инфекции на пародонт зависит от реактивности организма. Именно реактивность организма детерминирует силу воспалительной реакции с соответствующими послед-

ствиями. Изучение интенсивности накопления в крови животных с разной реактивностью маркерных ферментов цитолиза и реакции антиоксидантной системы (АОС) позволит объяснить связь между степенью поражения тканей и реактивностью организма. Ранее проведенные морфологические исследования тканей пародонта экспериментальных животных [1], доказали наличие гиперэргического воспалительного процесса в пародонте при уменьшении реактивности организма.

Результаты проведенного исследования позволят разработать метод диагностики изменений реактивности детского организма при пародонтите и соответствующую лечебную тактику.

Целью исследования явилось проведение анализа состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы при гипо- и гиперэргическом воспалительном процессе в пародонте в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 30 2-месячных белых нелинейных крысах и 30 – шестимесячных, которые в соответствии с возрастом были разделены на три группы: I группа - 10 животных с гипоэргической реакцией; II группа - 10 животных с гиперэргической; III группа - 10 животных с нормэргической реакцией - контрольная группа, которым внутримышечно вводили 1 мл физиологического раствора.

Моделирование гипоэргической реакции проводили путем введения алкилирующего цитостатика циклофосфана (ОАО «Киевмедпрепарат», Украина) в течение 7 дней ежедневно из расчета 10 мг/кг [6]. Моделирование гиперэргической реакции проводили путем введения иммуностимулятора полисахаридной природы - пирогенала (НДИЕМ им. М.Ф. Гамалеи РАМН, Россия) в течение 7 дней ежедневно из расчета 10 мкг/кг на одно животное на физиологическом растворе на фоне высокоуглеводной диеты [5].

Забор крови и умерщвление животных проводили под тиопенталовым наркозом спустя 7 суток после начала эксперимента. В сыворотке крови определяли содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), тиобарбитуровоокислых активных продуктов (ТБК-АП). Упомянутые метаболиты последовательно образуются при окислении ненасыщенных жирных кислот мембранных фосфолипидов и их одновременное определение дает представление о выраженности мембранной деструкции. Использованный в исследованиях метод определения содержания ДК основан на способности конъюгированных диеновых ацилов до интенсивного поглощения в области  $\lambda=233$  нм. Содержание ТБК-АП в сыворотке крови определяли колориметрическим методом, который основывается на образовании окрашенного триметинового комплекса ТБК-АП с тиобарбитуровой кислотой и имеет максимум поглощения при  $\lambda=532$  нм [8].

Активность АОС оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ), церулоплазмينا (ЦП) и активности каталазы, которую определяли методом, основанным на свойстве перекиси водорода образовывать стойкий окрашенный комплекс с солями молибденовокислого аммония. Интенсивность окрашивания субстратно-буферной смеси зависит от количества перекиси водорода, т.е. активности каталазы [8]. Содержание церулоплазмينا определяли по методу, согласно которому окисление п-фенилендиамина в присутствии ЦП приводит до образования окрашенных продуктов пропорционально количеству ЦП [9]. Содержание неферментативного эндогенного антиоксиданта восстановленного глутатиона (ВГ) определяли по методике с использованием реактива Элмана [8]. Принцип методики

определения содержания ВГ основывается на способности низкомолекулярных тиоловых соединений при взаимодействии с 5,5-дитио-бис-2-нитробензоатом образовывать окрашенное соединение тио-2-нитробензойную кислоту, водный раствор которой имеет максимум поглощения при  $\lambda=412$  нм.

Все вмешательства и умерщвление животных проводились с соблюдением принципов «Directive 2010/63/EU» [3].

Цифровые результаты исследования подвергали математической обработке с использованием параметрических методов статистического анализа [7]. Определяли основные статистические величины: среднее арифметическое, стандартную погрешность среднего арифметического, критерий Стьюдента, показатель достоверности  $p$ .

**Результаты и их обсуждение.** У крыс на 7 день эксперимента наблюдали уменьшение массы тела, появление гиперемии, отека, кровоточивости, эрозий десен, уменьшение высоты десневого сосочка, разрушение круговой связки, обнажение корня зуба с появлением пародонтальных карманов, заполненных шерстью животных, т.е. развивалась картина воспалительного процесса в тканях пародонта половозрелых животных с потерей зубодесневого соединения, что подтверждалось морфологически [1].

Проведенные исследования состояния ПОЛ и АОС после статистической обработки цифровых данных показали, что происходили изменения, указывающие на развитие деструктивных процессов в клетках с повреждением мембран, одновременно наблюдали уменьшение активности АОС по показателям ферментативной защиты и увеличение – по ферментативному звену (таблица 1).

Установлено, что у крыс уровень ТБК-АП уменьшился в 2,2 раза ( $p<0,05$ ) при гипоэргическом течении пародонтита и в 1,3 раза - при гиперэргическом ( $p<0,05$ ). Иной была картина изменений содержания ДК: увеличение содержания в 1,7 и 1,8 раз при гипо- и гиперэргическом течении пародонтита, соответственно.

Следует отметить, что изменение содержания ДК во всех группах были достоверными ( $p<0,05$ ). Уменьшение содержания ТБК-АП у двухмесячных крыс, возможно, связано с особенностями препубертатного возрастного периода, в частности, активной работой элиминационных систем.

Ответ АОС оценен по изменению степени активности каталазы. У двухмесячных крыс наблюдалось уменьшение активности каталазы как в гипоэргической, так и в гиперэргической группах на 0,6% и на 4,9%, соответственно.

У двухмесячных крыс содержание ЦП уменьшилось в сравнении с показателем группы контроля: в гипоэргической группе - на 20,7%, гиперэргической - на 17,2%.

Проведенные исследования показали, что содержание ВГ в крови двухмесячных крыс достоверно увеличилось, в частности у животных с гиперэргическим течением пародонтита на 26% ( $p<0,05$ ), а у животных с гипоэргическим течением – на 4,6%.

Анализ полученных данных выявил, что развитие пародонтита при измененной реактивности организма вызывает уменьшение ферментативного звена АОС. Причем при гиперэргическом течении пародонтита активность каталазы - фермента первого звена защиты от активных соединений кислорода, снижалась достоверно. Уменьшение количества и активности ферментов, по всей вероятности, свидетельствует об особенностях ферментативного звена АОС в препубертатном периоде при развитии пародонтита.

Таблица 1. Изменения интенсивности ПОЛ и состояния АОС в сыворотке крови экспериментальных двухмесячных животных (M±t, n=10)

Показатель	Опытная группа животных		
	интактная группа	гипоэргическая группа	гиперэргическая группа
ТБК-АП, мкмоль/л	0,29±0,08	0,13±0,02*	0,22±0,03*
ДК, мкмоль/л	0,18±0,03	0,31±0,04*	0,32±0,06*
ЦП, г/л	0,29±0,02	0,23±0,01	0,24±0,04
Каталаза, мкат/л	5,11±0,05	5,08±0,08	4,86±0,08*
ВГ, у.е.	22,84±1,55	23,89±3,80	28,78±2,06*

\* - отклонение показателя достоверно относительно контрольной группы  $p < 0,05$

Таблица 2. Изменения интенсивности ПОЛ и состояния АОС в сыворотке крови экспериментальных шестимесячных животных (M±t, n=10)

Показатель	Опытная группа животных		
	интактная группа	гипоэргическая группа	гиперэргическая группа
ТБК-АП, мкмоль/л	0,24±0,04	0,15±0,04*	0,39±0,06*
ДК, мкмоль/л	0,07±0,01	0,18±0,03*	0,14±0,02*
ЦП, г/л	0,18±0,02	0,19±0,01	0,22±0,015
Каталаза, мкат/л	4,87±0,04	4,94±0,05	4,26±0,10*
ВГ, у.е.	23,18±1,41	26,36±2,87	29,18±4,64

\* - отклонение показателя достоверно относительно контрольной группы  $p < 0,05$

Результаты исследований ПОЛ и АОС у половозрелых крыс представлены в таблице 2.

У шестимесячных крыс при гипоэргическом течении пародонтита наблюдалось уменьшение уровня ТБК-АП в 1,6 раза и увеличение при гиперэргическом в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ); увеличение содержания ДК было больше в сравнении с контрольным в 2,6 и в 2 раза - при гипо- и гиперэргическом течении пародонтита, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Содержание ЦП в крови половозрелых животных незначительно увеличилось – на 5,6% при гипоэргическом течении пародонтита и на 22,2% – при гиперэргическом. Изменилась активность каталазы: незначительно увеличилась – на 1,4% при гипоэргическом течении пародонтита и достоверно уменьшилась на 12,5% при гиперэргическом ( $p < 0,05$ ).

У шестимесячных половозрелых животных с измененным течением пародонтита наблюдалось увеличение содержания ВГ в гипоэргической группе на 13,7%, в гиперэргической – на 25,9%.

Вышеизложенное свидетельствует, что при развитии гиперэргического и гипоэргического пародонтита происходит интенсификация процессов ПОЛ по первичным продуктам распада и угнетение ферментативного звена АОС организма в препубертатном периоде развития. Проведенное исследование диктует необходимость изучения биохимических особенностей при развитии воспалительного процесса в тканях пародонта в условиях изменения реактивности организма.

**Выводы.** При моделировании гипо- и гиперэргического пародонтита в препубертатном периоде происходит активация липопероксидации с увеличением начальных ее продуктов. Уменьшение ТБК-АП объясняется активацией детоксицирующих и элиминационных систем организма в этом возрасте. Активность АОС имеет тенденцию к уменьшению как при гиперэргическом, так и гипоэргическом пародонтите у животных препубертатного периода, отмечается тенденция к увеличению у взрослых. Полученные данные свидетельствуют об определенных различиях в процессах липопероксидации и антиоксидантной защиты у

животных различного возраста, в частности определенную «незрелость» ферментативного звена в препубертатный период развития, что следует учитывать при экстраполяции полученных данных в клинику.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев О.В. Структурні зміни пародонта щурів при моделюванні гіпореактивності організму. Клінічна стоматологія. 2015. № 1. С. 24-27.
2. Авдеев О.В., Змарко Ю. К. Зміни показників ротової рідини дітей дошкільного віку з гінгівітом під впливом лікувально-профілактичних заходів. Клінічна стоматологія. 2018. № 2. С. 64-70.
3. Добреля Н.В., Бойцова Л.В., Данова І.В. Правова база для проведення етичної експертизи доклінічних досліджень лікарських засобів з використанням лабораторних тварин. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015. № 2(43) URL: <http://pharmtox-j.org.ua/node/498>
4. Леус П.А. Европейские индикаторы стоматологического здоровья населения. Экономика и менеджмент в стоматологии (РФ). 2012. № 3. С. 50-54.
5. Спосіб моделювання гіперергічного пародонтита : галузеве нововведення / [О. В. Авдєєв]. Реєстр галузевих нововведень. Вип. 36-37. Реєстр. № 437/37/12. К. : МОЗ, Укрмедпатентінформ, 2012. С. 320-321.
6. Спосіб моделювання гіпоергічного пародонтита : галузеве нововведення / [О. В. Авдєєв]. Реєстр галузевих нововведень. Вип. 36-37. Реєстр. № 438/37/12. К. : МОЗ, Укрмедпатентінформ, 2012. С. 321.
7. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета statistica. М. : Гэотар-Медиа, 2012. 379 с.
8. Тяжка О.В., Загородня Я.М. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку. Перинатологія та педіатрія. 2016. № 2(66). 101-105.
9. <http://www.diameb.ua/manuals/rus/A00531.pdf>

## SUMMARY

### CHANGES IN THE INDICATORS OF LIPID PEROXIDAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE SERUM OF THE BLOOD IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS WITH CHANGED REACTIVITY

Avdeev A., Boykiv A., Drevnitskaya R.

State High Education Establishment "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ukraine

The purpose of the experimental study was to study the activity of lipid peroxidation and antioxidant systems in animals of different ages with experimental periodontitis with altered reactivity.

Experiments were carried out on 30 non-linear white rats aged 2 months, which were divided into three groups: Group I - 10 animals with a hypoergic reaction, which was modeled by the administration of cyclophosphamide; Group II - 10 animals with hyper-hypergly reaction, which was modeled by administration of pyrogenal; Group III - 10 animals with normal reaction - a control group, which was intramuscularly injected with 1 ml of saline. Blood sampling and killing of animals were performed under thiopental anesthesia 7 days after the start of the experiment. In the blood serum, the content of diene conjugates, thiobarbituric oxidative active products, reduced glutathione, ceruloplasmin and catalase activity were determined by spectrophotometric method. In modeling hypoergic and hyperergic periodontitis, lipid peroxidation was activated with an increase in its initial products. The activity of the antioxidant system tended to decrease both in the hyperergic and hypoergic periodontitis in prepubertal animals, while at the same time there was a tendency to increase in adults.

The data obtained indicate certain differences in the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in animals of different ages, which should be taken into account when extrapolating the data obtained in the clinic.

**Keywords:** lipid peroxidation; antioxidant system; rats; experimental periodontitis.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Авдеев А.В., Бойкив А.Б., Древницкая Р.А.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Украина

Целью экспериментального исследования явилось определение активности перекисного окисления липидов и антиок-

сидантной системы у животных различного возраста с экспериментальным пародонитом при измененной реактивности.

Опыты проведены на 30 2-месячных и 30 – шестимесячных белых нелинейных крысах. В сыворотке крови спектрофотометрическим методом определяли содержание диеновых конъюгатов, тиобарбитуровоокислых активных продуктов, восстановленного глутатиона, церулоплазмينا и активность каталазы. При моделировании гипо- и гиперэргического пародонтита происходила активация липопероксидации с увеличением начальных ее продуктов. Активность антиоксидантной системы имела тенденцию к уменьшению как при гиперэргическом, так и гипозэргическом пародоните у животных препубертатного периода и отмечалась тенденция к увеличению у взрослых.

Полученные данные свидетельствуют об определенных отличиях процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты у животных разного возраста, что следует учитывать при экстраполяции полученных данных в клинику.

## რეზიუმე

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის და ანტიოქსიდაციური სისტემის მაჩვენებლების ცვლილებები ექსპერიმენტული პაროდონტიტის მქონე ცხოველების სისხლის შრატში შეცვლილი რეაქტიულობის პირობებში

ა. ავდეევი, ა. ბოიკივი, რ. დრევნიცკაია

ტერნოპილის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის და ანტიოქსიდაციური სისტემის მაჩვენებლების აქტიუობის ცვლილებების შეფასება ექსპერიმენტული პაროდონტიტის მქონე სხვადასხვა ასაკის ცხოველის სისხლის შრატში შეცვლილი რეაქტიულობის პირობებში.

კვლევაში ჩართული იყო 30 2 თვის ასაკის და 30 6 თვის თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვები.

სპექტროფოტომეტრული მეთოდით სისხლის შრატში განისაზღვრა დიენური კონიუგატების, აქტიური თიობარბიტურმჟავე პროდუქტების, აღდგენილი გლუ-ტათიონის, ცერულოპლაზმინის შემცველობა და კატალაზას აქტიუობა. ჰიპო- და ჰიპერერგული პაროდონტიტის მოდელირების დროს განვითარდა ლიპოპეროქსიდაციის აქტიუაცია მისი საწყისი პროდუქტების ზრდით. ანტიოქსიდაციური სისტემის აქტიუობა ავლენს შემცირების ტენდენციას როგორც ჰიპო-, ასევე ჰიპერერგული პაროდონტიტის დროს პუბერტატული პერიოდის ცხოველებში; ამავე დროს, მოზრდილ ცხოველებში გამოხატულია მისი მატების ტენდენცია.

მიღებული შედეგები მიუთითებს ლიპოპეროქსიდაციის და ანტიოქსიდაციური დაცვის პროცესების განსხვავებულობის შესახებ სხვადასხვა ასაკის ცხოველებში, რაც გასათვალისწინებელია მიღებული შედეგების კლინიკაში ექსტრაპოლაციის დროს.



## ENALAPRIL EFFECT ON THE STATE OF NITROGEN OXIDE SYSTEM AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN BRAIN UNDER CONDITIONS OF BLOCKADE OF CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEM

Kmet O., Filipets N., Kmet T., Slobodian X., Vlasova K.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine*

In spite of certain achievements in treatment of degenerative diseases of the central nervous system (CNS) the search of new pathogenically substantiated ways remains a current task of modern pharmacology. Neurodegenerative processes are known to be various according to their etiological factors: mutations in certain genes, in case of Alzheimer disease in particular [8]; iron accumulation in the subcortical ganglia - Hallervorden-Spatz disease [12, 13]; metabolic disorders resulting in activation of oxidative stress and free radical processes of protein and lipid peroxide oxidation. Pathogenesis of neurodegenerative diseases is not determined completely. At the same time, a number of scientific studies indicate a considerable role of oxidant-antioxidant system imbalance provoked by excessive production of nitrogen oxide (NO) [17].

Under physiological conditions NO participates in the formation of neuronal memory, modulates the processes of synaptic transmission, influences on the functional state of glutamate receptors, plays an important role in the control of cerebral circulation [23]. The main chains of transformation cycle are NO oxidation to NO<sub>2</sub>- and NO<sub>3</sub>-, and nitrosylation of proteins with the formation of nitrosothiols – certain markers of nitrosative stress and the form of NO deposit [14]. Stability of NO physiological action depends on NO-synthase activity, nitrate and nitrite reductase activity, and deposited NO pool. Changes of expression of NO-synthase isoforms, lack or excessive production of NO, lead to imbalance of active nitrogen and oxygen forms, resulting in nitrosative and oxidative stress.

In case of oxidative stress NO reacts very quickly with superoxide anion radical forming peroxynitrite anion, that can react itself with cellular components or break down to hydroxyl radical. The results of experimental studies are indicative of the fact that peroxynitrite anion in the presence of carbon dioxide modifies proteins with the formation of nitrotyrosine [6]. Tyrosine nitridation is one of the earliest markers found in the brain of patients with Alzheimer disease and in dying motor neurons in case of amyotrophic lateral sclerosis [24]. Oxidative processes and nitridation are known to be the main pathologic mechanisms resulting in neurodegeneration [25]. Moreover, activation of renin-angiotensin system (RAS) is determined to intensify oxidative damage of the cellular membranes through the increased generation of oxygen reactive forms. It leads to oxidation of the cellular structures and tissue damage [26]. In this regard, the efficacy to use RAS inhibitors should be mentioned here as drugs with multiple organ protective properties. RAS was found to participate not only in humoral effect on the cardio-vascular system, renal function, and regulate water-electrolyte homeostasis, but to play an important role in cognitive processes, and modulate motivation-emotional sphere [10]. Pharmacological blockade of RAS by angiotensin transforming enzyme inhibitors (ATEI) in particular is an essential constituent of therapy of target organs under conditions of cerebral-renal syndrome formation [16, 19]. According to literary data central ATEI plays an important role in the process of cerebral microcirculation, metabolism and plays a leading role in the mechanisms of ischemic lesion of neurons. RAS inhibition was evidenced to be not only

effective pathogenic direction of preventive therapy against cerebral stroke but decreased progressing of structural rebuilding of neurons after acute cerebral circulatory disorder [21].

**Objective** - to investigate ATEI enalapril effect on the indices of the nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the cerebral cortex and hippocampus under conditions of experimental cerebral neurodegeneration in rats.

**Material and methods.** The experiments were conducted on nonlinear albino male rats 0,18-0,20 kg of the body weight, kept under standard vivarium conditions at the temperature of 18-22 °C and relative humidity 40-60 %, fed on balanced food allowance and free access to water. All the experiments with animals were conducted according the main principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasburg, 1986). All the rats were randomized into two groups: 1 – control group; 2 – group with neurodegeneration model. Considering the common recognition of cholinergic hypothesis in pathogenesis of neurodegenerative changes in the CNS the experiments were conducted under conditions of scopolamine-induced damage of the brain [15]. To create the model scopolamine hydrochloride (Sigma, USA) was injected intraperitoneally (i/p) in the dose of 1 mg/kg of the body weight in the form of 0,01 % water solution, once a day during 27 days. The rats from the control group received physiological solution (saline) only in the analogical regimen and experimental conditions. Confirmation of the development of scopolamine-induced CNS damage was the result of the results of functional tests we received: “open field” - an increase in the latent period of adaptation, reduction of motor vertical and horizontal activity; “conditioned passive avoidance reflex” - reduction of the latent period of entry into the dark compartment [4].

On the 28<sup>th</sup> day the rats with modeled pathology were randomized into two groups: I – i/p administration of enalapril in the dose of 1 mg/kg and II – 1 ml of saline only during 14 days [1]. The control rats received 1 ml of saline since the 28<sup>th</sup> day. Euthanasia of the animals was performed under light ether narcosis. At a cold temperature the brain was removed, carefully washed with cool 0,9 % NaCl solution, and the cerebral cortex and hippocampus were isolated according to the coordinates of the stereotaxic atlas [11], since these parts of the brain are the first to suffer in case of neurodegenerative processes [7,22]. Cytoplasmic fraction was isolated by means of the method of differentiation centrifuging of homogenate of the cerebral cortex and hippocampus on the refrigerator centrifuge at 1000 g 10 min, then 1400 g 10 min at a temperature of 4 °C. To evaluate the state of NO system the content of stable metabolites of nitrogen monoxide (nitrites) NO<sub>2</sub> according to Grice method, and activity of NO-synthase (NOS) [EC 1.14.13.39] by means of spectrophotometric method were determined in the cerebral cortex and hippocampus [5]. Intensity of lipid peroxide oxidation (LPO) was evaluated by the content of products reacting with 2-thiobarbituric acid [18]. Their amount was calculated in mcmol per 1 gram of the tissue. The state of antioxidant protective system was evaluated by the activity of superoxide dismutase (SOD) [EC 1.15.1.1] [2] and catalase [EC 1.11.1.6] [3]. Protein amount in the test was determined by Lowry method [9].

Table. Enalapril effect on the indices of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant system of cytosolic fraction of the cerebral cortex and hippocampus of rats with scopolamine-induced neurodegeneration ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

Indices	Examined structures	Control	Neurodegeneration model	Neurodegeneration model + enalapril
NO <sub>2</sub> (mcmol/g of protein)	Cerebral cortex	2,535±0,378	5,309±0,241*	3,892±0,476*,**
NOS activity (nmol NADPH/min. mg of protein)		3,338±0,273	5,963±0,821*	4,528±0,498
NO <sub>2</sub> (mcmol/g of protein)	Hippocampus	2,241±0,090	5,091±0,227*	3,712±0,157*,**
NOS activity (nmol NADPH/min. mg of protein)		2,860±0,061	6,098±0,105*	3,761±0,055*,**
TBACA mcmol/g of tissue	Cerebral cortex	43,002±2,367	82,048±1,662*	75,349±2,149*,**
SOD units/mg of protein		0,217±0,015	0,135±0,024	0,169±0,013
Catalase mcmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min. mg of protein		183,915±9,640	108,814±17,878*	151,456±12,357
TBACA mcmol/g of tissue	Hippocampus	39,961±3,107	75,198±5,327*	58,129±2,224*,**
SOD units/mg of protein		0,312±0,010	0,232±0,021*	0,250±0,009*
Catalase mcmol H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min. mg of protein		140,977±12,723	73,026±12,337*	103,839±6,255*,**

notes: \* – reliability of differences compared with the control group;  
\*\* – reliability of differences compared with neurodegeneration model

The results of the study were statistically processed by means of Student t-criterion. Distribution of values in samples was preliminary checked in order to prove an adequate method of statistical assessment of a mean difference between the groups of the study. According to Shapiro-Wilk criterion the data concerning distribution deviation in samples from that of the norm were not obtained ( $p>0,05$ ). Taking into account the above mentioned application of Student t-criterion was considered to be sufficient to obtain valid conclusions. At the same time, to prove reliability of conclusions Mann-Whitney non-parametric comparison criterion was applied, which showed similar results of calculations by means of Student t-criterion concerning p value. Therefore,  $p \leq 0,05$  was considered to be a sufficient level of discrepancy probability.

**Results and their discussion.** The results of the study demonstrated in the Table are indicative of NO increased content in rats with scopolamine-induced neurodegeneration evidencing 2,1 and 2,3 times increase of its stable metabolite NO<sub>2</sub> in the cerebral cortex and hippocampus compared with the control group. In rats administered to enalapril during 14 days NO<sub>2</sub> content 1,4 times decreased in both examined structures, although it remained higher than that of the control in the cerebral cortex and hippocampus – 1,5 and 1,7 times respectively.

Considering the fact that NO biosynthesis is first of all associated with NOS activity, the work of this enzyme in the examined brain structures was investigated. NOS activity was found to increase in rats with modeled neurodegeneration in comparison with the control rats 1,8 times as much in the cerebral cortex and 2,1 times – in the hippocampus. It should be noted that NOS activity 1,6 times decreased in the hippocampus after enalapril administration.

The index of thiobarbituric acid containing agents (TBACA) is known to be as an indicator of lipid oxidation degree in biological systems. Its increase in the body occurs due to breaking down of

polyunsaturated fats by oxygen forms highly able to reactions and is a marker of the cellular membrane injury. Analysis of the obtained results showed (see Table) that in rats with scopolamine-induced neurodegeneration compared with the control group TBACA content 1,9 times increased in the cerebral cortex and hippocampus. In rats received enalapril TBACA content decreased both in the cerebral cortex – 8,16 % as much, and in hippocampus – 22,7% as compared with untreated rats. At the same time the index remained higher than that of the control.

SOD is known to be a triggering enzyme of the antioxidant system preventing formation of peroxy nitrite and playing an important role in the intracellular protection against active oxygen forms [27]. SOD possesses the highest catalytic reaction rate, and due to this fact it prevents the cell against damaging action of superoxide and transforms it into hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). In its turn, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is broken down by catalase into molecular oxygen and water. Thus, under conditions of normal metabolism SOD maintains continuous concentration of superoxide radicals on an appropriate level protecting cellular structures against a harmful action of oxygen radicals and hydroxyl radicals.

In rats with scopolamine-induced neurodegeneration in comparison with the control group SOD activity in the hippocampus decreased 25,6 % as much, catalase activity in the cerebral cortex and hippocampus 1,7 and 1,9 times decreased. The obtained results are indicative of more pronounced damage of the hippocampus under conditions of choline negative effect. After enalapril administration SOD activity in the hippocampus remained lower than that of the control. Although catalase activity in the cerebral cortex did not differ reliably from the index of the control group and 1,4 times increased compared with untreated rats.

Therefore, the results of the study are indicative of disorders in nitrogen oxide system and antioxidant protection under con-

ditions of experimental neurodegeneration. However, in conditions of cholinergic effect of damage to the cerebral cortex less pronounced than the hippocampus. After administration of enalapril LPO decreases and nitrogen oxide system state in the cerebral cortex and hippocampus improves. It enables to suggest enalapril ability to activate antioxidant protection system in the examined structures of the brain of rats with neurodegeneration. A protective action of the drug is stipulated by RAS blockade, which activation plays an important role in structural-functional disorders of the brain [20]. Increased level of the most powerful vasoconstrictor angiotensin II (AT II) results in deterioration of circulation in the nervous system. AT II stimulates production of reactive oxygen compounds in the nervous system which are inactivated by NO, resulting in NO degradation, and thus, development of endothelial dysfunction – a key part in pathogenesis of many diseases and their complications [26]. In our studies we received a decreased content of NO<sub>2</sub> and NOS activity, which is indicative of increased synthesis of endothelial vasodilator NO. Correspondingly, a modulator effect on NO system and prooxidant-antioxidant balance can be considered as constituent mechanisms of enalapril neuroprotective effect under conditions of experimental scopolamine-induced neurodegeneration.

#### Conclusions.

1. In the cerebral cortex and hippocampus of rats with scopolamine-induced neurodegeneration the content of indices of nitrogen oxide system increases as well as lipid peroxide oxidation; catalase activity in both examined structures and superoxide dismutase in the hippocampus decrease.

2. After enalapril administration (intraperitoneally 1 mg/kg, 14 days) in rats with modeled scopolamine-induced neurodegeneration NO<sub>2</sub> content in the brain and the products reacting with 2-thiobarbituric acid decrease; activity of NO-synthase and the products reacting with 2-thiobarbituric acid decrease; catalase activity increases.

3. The obtained results are indicative of a correcting effect of enalapril in case of disorders of nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the cerebral cortex and hippocampus of rats in case of scopolamine-induced neurodegeneration, which is the evidence of available neuroprotective properties under conditions of blockade of central cholinergic effects.

#### REFERENCES

1. Гоженко АІ, Філіпєць НД. Зміни показників діяльності нирок за умов поєднаного застосування флоксаліну та еналаприлу. Буковинський мед. вісник. 2013;7(3):38–42.
2. Дубинина ЕЕ, Сальникова ЛА, Ефимова ЛФ. Активність и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека. Клиническая лабораторная диагностика. 1983;10:30-3.
3. Королук МА, Иванова ЛІ, Майорова ІГ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988;1:16-9.
4. Кметь ОГ. Вплив еналаприлу на функціональний стан центральної нервової системи при експериментальній хворобі Альцгеймера. Буковинський медичний вісник. 2018;22(88):48-53.
5. Чекман ІС, Беленічев ІФ, Нагорна ОО, Горчакова НО, Лукьянчук ВД, та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності потєційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Київ, 2016 – 92.
6. Adams L, Franco MC, Estevez AG. Reactive nitrogen species in cellular signaling. *Exp Biol Med* (Maywood).

- 2015;240(6):711-7.
7. Akinyemi RO, Allan LM, Oakley A, Kalaria RN. Hippocampal Neurodegenerative Pathology in Post-stroke Dementia Compared to Other Dementias and Aging Controls. *Front Neurosci*. 2017;11:717.
8. Cauwenberghe CV, Broeckhoven CV, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*. 2016;18(5):421-30.
9. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicated urolithiasis. *J Med Life*. 2016;9(3):259-62.
10. Farag E, Sessler DI, Ebrahim Z, Kurz A, Morgan J, et al. The renin angiotensin system and the brain: New developments. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;46:1-8.
11. George Paxinos, Charles Watson. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th Edition. Academic Press; 2013.472 p.
12. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:293-305.
13. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord*. 2015;8(1):1-13.
14. Heinrich TA, Silva da RS, Miranda KM, Switzer CH, Wink DA, et al. Biological nitric oxide signalling: chemistry and terminology. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1417–1429.
15. Jiang B, Song L, Huang C, Zhang W. P7C3 Attenuates the Scopolamine-Induced Memory Impairments in C57BL/6J Mice. *Neurochem Res*. 2016;41(5):1010-9.
16. Kaur P, Muthuraman A, Kaur M. The implications of angiotensin-converting enzymes and their modulators in neurodegenerative disorders: current and future perspectives. *ACS Chem Neurosci*. 2015; 6(4):508-21.
17. Kumar V, Khan AA, Tripathi A, Dixit PK, Bajaj UK. Role of oxidative stress in various diseases: Relevance of dietary antioxidants. *The Journal of Phytopharmacology*. 2015;4(2):126-132.
18. Kushnir OYu, Yaremii IM, Shvets VI, Shvets NV. Influence of melatonin on glutathione system in rats skeletal muscle under alloxan induced diabetes. *Fiziol. Zh*. 2018;64(5):54-62.
19. Michel MC, Brunner HR, Foster C, Huo Y. Angiotensin II type 1 receptor antagonists in animal models of vascular, cardiac, metabolic and renal disease. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;164:1-81.
20. Meamar R, Dehghani L, Ghasemi M, Saadatnia M, Basiri K, et al. Enalapril protects endothelial cells against induced apoptosis in Alzheimer's disease. *J Res Med Sci*. 2013;18(1):1-5.
21. Panahpour H, Dehghani GA, Bohlooli S. Enalapril attenuates ischaemic brain oedema and protects the blood-brain barrier in rats via an anti-oxidant action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(3):220-6.
22. Rumeysa MA, Sumeyye AA, Busra G, Betul S, Bora TM, et al. Neonatal Neurodegeneration in Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2018;2(1):79-91.
23. Shefa U, Kim D, Kim M, Jeong NY, Jung J. Roles of Gasotransmitters in Synaptic Plasticity and Neuropsychiatric Conditions. *Neural Plasticity*. 2018; ID 1824713:1-15.
24. Tarasiuk J, Kułakowska A, Drozdowski W, Kornhuber J, Lewczuk P. CSF markers in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm*. 2012;119:747–757.
25. Thomas DD, Heinecke JL, Ridnour LA, Cheng R, Kesavala AH, et al. Signaling and Stress: the Redox Landscape in NOS2 Biology. *Free Radic Biol Med*. 2015;87:204–225.
26. Torika N, Asraf K, Danon A, Apte RN, Fleisher-Berkovich S. Telmisartan Modulates Glial Activation: In Vitro and In Vivo Studies. *PLoS ONE*. 2016; 11(5):1-15.

27. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. Int J Health Sci (Qassim). 2018; 12(3): 88–3.

## SUMMARY

### ENALAPRIL EFFECT ON THE STATE OF NITROGEN OXIDE SYSTEM AND PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN BRAIN UNDER CONDITIONS OF BLOCKADE OF CENTRAL CHOLINERGIC SYSTEM

Kmet O., Filipets N., Kmet T., Slobodian X., Vlasova K.

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

One of the most important medical-social issues today is the search for new pathogenic directions in pharmacological prevention and treatment of neurodegenerative diseases of the central nervous system.

**Objective:** to investigate enalapril effect on the indices of the nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance in the cerebral cortex and hippocampus under conditions of experimental cerebral neurodegeneration.

The state of the nitrogen oxide system and prooxidant-antioxidant balance is investigated in the experiment on male rats with scopolamine-induced neurodegeneration (1 mg/kg, 27 days) after enalapril administration in the dose of 1 mg/kg (14 days). Analysis of the obtained data enabled to describe a possible mechanism of enalapril neuroprotective action. It is manifested in decrease of NO<sub>2</sub> concentration (1,4 times in both examined structures) and NOS activity (1,6 times in the hippocampus), which is indicative of an increased synthesis of NO as endothelial vasodilator. Correspondingly, a modulating effect on NO system and prooxidant-antioxidant balance (the content of products reacting with 2-thiobarbituric acid 1,1 times decreased in the cerebral cortex, and 1,3 times in the hippocampus compared with untreated rats; catalase activity in the cerebral cortex did not differ reliably from that of the index in the control group, and 1,4 times increased compared with untreated rats) can be considered as constituent mechanisms of enalapril neuroprotective effect under conditions of experimental scopolamine-induced neurodegeneration.

**Keywords:** scopolamine-induced neurodegeneration, brain, enalapril, nitrogen oxide, prooxidant-antioxidant system.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Кметь О.Г., Филипец Н.Д., Кметь Т.И., Слободян К.В., Власова К.В.

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

Цель исследования - изучить влияние эналаприла на показатели состояния системы оксида азота и прооксидантно-антиоксидантного баланса в коре головного мозга и

гиппокампе в условиях экспериментальной церебральной нейродегенерации.

В опытах на крысах-самцах со скополамин-индуцированной нейродегенерацией (1 мг/кг, 27 дней) изучено состояние системы оксида азота и прооксидантно-антиоксидантного баланса после введения эналаприла в дозе 1 мг/кг (14 дней). Анализ полученных данных позволил определить возможный механизм нейропротекторного действия эналаприла. Он состоит в снижении содержания NO<sub>2</sub> в 1,4 раза в обеих исследуемых структурах и активности NOS - в 1,6 раза в гиппокампе, что указывает на увеличение синтеза эндотелиального вазодилатора NO, активности каталазы в коре головного мозга в сравнении с нелечеными крысами в 1,4 раза, уменьшении содержания продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой, как в коре головного мозга - в 1,1 раза, так и в гиппокампе - в 1,3 раза в сравнении с нелечеными крысами. Соответственно, модулирующее влияние на систему NO и прооксидантно-антиоксидантный баланс можно рассматривать как составляющие механизмы нейропротекторного влияния эналаприла в условиях экспериментальной скополамин-индуцированной блокады холинергической системы.

## რეზიუმე

ენალაპრილის გავლენა თავის ტვინის აზოტის ოქსიდის სისტემის მდგომარეობასა და პროოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციურ ბალანსზე ცენტრალური ქოლინერგული სისტემის ბლოკადის პირობებში

ო.კმეტი, ნ.ფილიპეცი, ტ.კმეტი, კ.სლობოდიანი, კ.ვლასოვა

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვიცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ენალაპრილის გავლენის შეფასება თავის ტვინის ქერქსა და ჰიპოკამპში აზოტის ოქსიდის სისტემის მდგომარეობასა და პროოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციურ ბალანსზე ექსპერიმენტული ცვრებზე ნეიროდეგენერაციის პირობებში. სკოპოლამინ-ინდუცირებული (1 მგ/კგ, 27 დღე) ნეიროდეგენერაციის მქონე მამრ ვირთაგვებზე ჩატარებულ ცდებში შესწავლილია აზოტის ოქსიდის სისტემის და პროოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური ბალანსის მდგომარეობა ენალაპრილის შეყვანის შემდეგ დოზით 1 მგ/კგ (14 დღე). მიღებული მონაცემების ანალიზით განისაზღვრა ენალაპრილის ნეიროპროტექტორული მოქმედების შესაძლო მექანიზმი. იგი გამოიხატება NO<sub>2</sub>-ის შემცველობის (ორივე სტრუქტურაში - 1,4-ჯერ) და NOS-ის აქტივობის შემცირებაში (ჰიპოკამპში - 1,6-ჯერ), რაც მიუთითებს თავის ტვინის ქერქში, არანამკურნალებ ვირთაგვებთან შედარებით, ენდოთელური ვაზოდილატატორის - NO-ს სინთეზის და კატალაზას აქტივობის მომატებაზე 1,4-ჯერ, ასევე, 2-თიობარბიტურატის შეფასებთან მოქმედი პროდუქტების შემცირებაზე თავის ტვინის ქერქში 1,1-ჯერ, ჰიპოკამპში კი - 1,3-ჯერ არანამკურნალებ ვირთაგვებთან შედარებით. შესაბამისად, მამოღებული გავლენა NO-ს სისტემასა და პროოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციურ ბალანსზე შეიძლება განხილული იყოს ენალაპრილის ნეიროპროტექტორული გავლენის შემადგენელ მექანიზმად ექსპერიმენტული ქოლინერგული სისტემის სკოპოლამინ-ინდუცირებული ბლოკადის დროს.



## МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНАЗЕПАМА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ

<sup>1</sup>Духовская Н.Е., <sup>1</sup>Янушевич О.О., <sup>1</sup>Вавилова Т.П., <sup>2</sup>Гремякова П.В., <sup>1</sup>Островская И.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

<sup>2</sup>Лабораторный центр ООО «Эжактэ Лабс», Москва, Россия

Группа лекарственных препаратов - бензодиазепиновые транквилизаторы, появилась в 60-х г. XX века. К возникшим ранее нейролептикам и антидепрессантам добавилась группа транквилизаторов, что позволило специалистам в области психического здоровья сформировать широкий арсенал лекарственных средств для лечения психических расстройств. В России наиболее известным бензодиазепиновым транквилизатором является отечественный лекарственный препарат феназепам. В настоящее время в структуре соматических заболеваний психические расстройства, неврозы, депрессии, генерализованные тревожные расстройства, посттравматические стрессовые расстройства, панические расстройства, социальные фобии, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы занимают одно из ведущих мест и часто приводят к инвалидизации и смертности населения [5]. Наиболее распространенной группой лекарственных препаратов для лечения вышеперечисленных психотических расстройств являются транквилизаторы группы бензодиазепинов. Производные бензодиазепина могут проявлять все характерные для этой группы фармакологические свойства (транквилизирующее, противосудорожное, снотворное, миорелаксантное и седативное), однако выраженность и соотношение эффектов у разных бензодиазепинов различны, что обуславливает особенности клинического применения отдельных препаратов. При приеме внутрь бензодиазепины хорошо всасываются в желудочно-кишечный тракт, максимальная концентрация в плазме крови происходит спустя 1-2 часа, метаболизируются в печени, выводятся преимущественно почками в виде метаболитов [4].

Высокая эффективность и безопасность феназепама объясняют его широкое применение практически в любой области медицины, в лечении ряда соматических заболеваний [10,13]. Показано положительное действие лекарственного препарата феназепам на все виды расстройств сна (нарушения засыпания, ночные пробуждения, ранняя бессонница). Действие лекарственного препарата не сопровождается утренней сонливостью и вялостью [6]. Эффективен феназепам при нарушениях сна алкогольного происхождения. При эпилепсии отмечается успешное применение бензодиазепиновых транквилизаторов в комбинированной терапии с антиконвульсантами для лечения различных видов припадков [6]. Отмечена высокая эффективность транквилизаторов группы бензодиазепинов при тревожных, тревожно-фобических и сопровождающих их вегетативных расстройствах, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, лёгочных и других соматических заболеваниях. Лекарственный препарат феназепам широко применяется в кардиологии. Основным показанием для лечения феназепамом являются нейрогуморальные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в виде вегетативных пароксизмов симпатико-адреналового типа с кардиалгией, тахикардией, сопровождающихся страхом смерти и психомоторным возбуждением [7]. Наиболее эффективен феназепам у пациентов с сочетанием нарушений сердечного ритма с невротическими расстройствами (70%) [8]. Феназепам с успехом используется в комплексной терапии при ишемической болезни сердца (ИБС). Значительное положительное действие феназепам оказывает на вегетативно-сосудистые дисфункции – головную

боль, потливость, дыхательную аритмию. Установлено, что феназепам при неврозоподобных расстройствах у больных с ИБС более эффективен (74%) в сравнении с другими лекарственными препаратами. Бензодиазепины широко применяются в анестезиологии и реаниматологии. Их используют для предоперационной седации, в качестве вводного препарата для общей анестезии и потенцирования её эффекта. Феназепам применяется для седации тяжелобольных, находящихся на искусственной вентиляции лёгких. Препарат обладает способностью блокировать механизмы психогенной провокации приступов бронхиальной астмы. Используется в гинекологической практике при лечении синдрома предменструального напряжения [8].

Миорелаксантное свойство лекарственного препарата допускает его применение при неврологических расстройствах: экстрапирамидные нарушения, повышение мышечного тонуса (поздние дискинезии, эссенциальный тремор, синдром беспокойных ног). Имеется успешный опыт применения препарата при головных болях (головная боль напряжения, мигрень, посттравматическая энцефалопатия). Наличие у бензодиазепинов седативного и вегетостабилизирующего свойств, способности редуцировать спастические явления, снижать содержание в желудочном соке пепсинов и соляной кислоты обосновывает их применение в гастроэнтерологической практике при лечении язвенной болезни желудка, дискинезии желудочно-кишечного тракта, неспецифического язвенного колита и других заболеваний. [11]

Широкое применение данного лекарственного препарата в медицинской практике вызывает злоупотребление, передозировку и побочные реакции как у взрослых, так и у детей. По статистическим данным за последние 8 лет число отравлений производными бензодиазепина не уменьшается, составляя 1,87-2,4% от общего количества отравлений [2,17].

Лица с психотическими расстройствами также часто злоупотребляют лекарственными препаратами, что может привести к соматическим осложнениям - интоксикации, абстинентному синдрому, смерти. Отравления лекарственными препаратами этой группы занимают III место среди отравлений препаратами, а в психиатрической практике их удельный вес составляет примерно 15% [9].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о широком применении лекарственного препарата феназепам в лечении общесоматической патологии. Многообразие клинического профиля позволяет применять данный препарат во многих областях медицины. Необходимо учитывать важнейшие вопросы переносимости, дозирования и критерии длительности курсов терапии бензодиазепинами. При назначении лекарственного препарата феназепам в качестве снотворного препарата необходимо учитывать рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения и отечественными руководствами сроки, т.е. длительностью не более 1 месяца [14]. Некоторые авторы [1] предлагают методику идентификации веществ производных бензодиазепина, а также их количественного определения. Объектами исследования выбраны ткани внутренних органов человека.

J.V. Lloyd с соавт. [15] предложили метод высокоэффек-

тивной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения веществ, производных бензодиазепамина, в крови человека, подверженной гнилостным изменениям при судебно-химическом исследовании. В работе Р. Mura с соавт. [16] предложен обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ в условиях градиентного элюирования для определения бензодиазепинов в биологических жидкостях. Предложенная методика позволяет разделить девятнадцать веществ производных бензодиазепинов в течение 50 мин, с пределами обнаружения менее 3 нг/мл в моче и 5 нг/мл в других биологических жидкостях. Точность описанного метода подходит для мониторинга бензодиазепинов в клинических исследованиях.

Во всех ранее проведенных исследованиях объектами выбраны ткани внутренних органов, кровь или другие биологические жидкости. В настоящее время многие исследователи ставят задачу разработки малоинвазивных методов диагностики лекарственных препаратов и возможного применения в качестве объекта смешанной слюны [12]. Смешанная слюна - это динамическая информативная биологическая жидкость, в состав которой входит смесь секретов трех пар больших и множества мелких слюнных желез, которую используют как для диагностики патологий и соматических заболеваний, так и для контроля дозирования лекарственных препаратов. Доступность смешанной слюны создает удобства для исследования секрета желез в диагностических целях и не требует специальных условий для сбора материала, возможен ежедневный сбор слюны для определения как в условиях стационара, так и в домашних условиях у пациентов с соматическими патологиями. Эти свойства позволяют использовать слюну в массовых медицинских программах с целью обнаружения различных заболеваний и контроля дозирования назначаемых лекарственных средств [3].

На основании вышеизложенного, метод количественного определения лекарственного препарата феназепам в смешанной слюне является малоинвазивным, актуальным и перспективным для диагностики интоксикации, при проведении химико-токсикологического анализа, для решения задач следственной и аналитической деятельности.

Цель исследования - разработать методику количественного определения лекарственного препарата феназепам в смешанной слюне.

**Материал и методы.** Для исследования получены образцы смешанной слюны у 6 пациентов, находящихся в соответствии с существующими стандартами стационарной медицинской помощи на стационарном лечении в психиатрическом стационаре ГБУЗ МО ЦКПБ. С целью коррекции развития основного заболевания пациенты принимали лекарственный препарат феназепам. Для сравнения изучены образцы смешанной слюны здоровых волонтеров (n=6, контроль), которые не принимали лекарственные препараты.

Сбор смешанной слюны проводили путём сплевывания без стимуляции в стерильную пластиковую градуированную пробирку в течение 5 минут и до начала исследования хранили при температуре -20°C. Пробы слюны (хранение при -20°C), а также интактную слюну, используемую для приготовления образцов контроля качества (КК) и калибровочных образцов, размораживали при комнатной температуре в течение не менее, чем 1,5 ч, перемешивали на вортексе до гомогенного состояния. Для выделения аналитов использовался метод жидкость-жидкостной экстракции с последующим упариванием и перерастворением экстракта. Исследование выполнено на высокоэффективной жидкостной хроматографической системе Acquity I-class (Waters, США) с масс-спектрометрическим детектором с тройным

квадруполом Sciex 4500 (Sciex, США) с программным обеспечением Analyst 1.6.2. Анализ всех определяемых соединений выполнен при ионизации в электроспрее при атмосферном давлении (ESI) в положительном режиме.

Индивидуальные сток-растворы феназепама и внутреннего стандарта (ВС) готовили забором точной навески, соответствующей 10 мг аналита с учетом чистоты и растворением в диметилсульфоксиде (ДМСО) до концентрации 1 мг/мл. Готовые сток-растворы индивидуальных соединений хранились при температуре <-65°C. Рабочие растворы готовились последовательным разбавлением исходных сток-растворов в растворе ацетонитрил/вода (1/1).

Калибровочные образцы и образцы КК готовили добавлением 10 мкл соответствующего рабочего раствора аналита к 200 мкл интактной слюны для определения феназепама, непосредственно перед проведением пробоподготовки. Интактную слюну готовили смешением слюны, полученной от 6 индивидуальных источников и заведомо не содержащей определяемые соединения.

**Методика определения феназепама:** хроматографическое разделение феназепама осуществляли на хроматографической колонке Acquity UPLC BEN C18 1.7µm, 2.1mm x 100 mm в градиентном режиме элюирования при скорости потока 0,45 мл/мин. Температура колонки составила 40°C. В качестве подвижных фаз использовали раствор 0,1% муравьиной кислоты в воде (подвижная фаза А) и раствор 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (подвижная фаза Б). Начальное соотношение фаз составило 50/50 об.% (А/Б), объем вкола - 6 мкл. В этих условиях время удерживания для феназепама составило 1,01 мин, для ВС - 0,46 мин., общее время анализа - 2,4 мин.

К 200 мкл интактной слюны добавляли 10 мкл раствора ВС (80 нг/мл) и перемешивали на шейкере при 1200 об/мин в течение 2 мин. Экстракцию проводили добавлением 400 мкл этилацетата. Перемешивали на вортексе 10 секунд, затем на шейкере при 1200 об/мин в течение 4 мин. Центрифугировали в течение 10 мин при 4000 об/мин (+4°C). Экстракт в количестве 280 мкл переносили в 96-луночные микропланшеты и упаривали досуха под током азота при 40°C. Сухой остаток перерастворяли в 100 мкл раствора ацетонитрил/вода (7/3), далее перемешивали на шейкере при 1200 об/мин в течение 5 минут и полученные растворы переносили в микропланшеты для анализа. Планшеты для проведения ВЭЖХ-МС/МС анализа помещали в автосэмплер. Калибровочные образцы для феназепама готовили в концентрациях 0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 8; 10; 12,8; 16 нг/мл. Образцы КК - в концентрациях 0,75 нг/мл (низкий контроль качества, НКК), 4 нг/мл (средний контроль качества, СКК) и 12 нг/мл (высокий контроль качества, ВКК). Концентрация ВС в образцах слюны составляла 4 нг/мл.

При разработке условий масс-спектрометрического детектирования раствор тестируемого соединения в растворе ACN:H<sub>2</sub>O (1:1) с 0,1% FA с концентрацией 100 нг/мл анализировали путем прямого ввода в масс-спектрометр при помощи шприцевого насоса и ионизации в электроспрее в режиме регистрации положительных ионов. При сканировании в режиме полного ионного тока (MS1) определяли молекулярный ион исследуемого соединения, основные ионы-продукты фиксировали в режиме MS2. Для количественного анализа проведена оптимизация МС/МС метода в режиме MRM с регистрацией положительных ионов.

Оптимальный MRM-переход для феназепама - 350,9>206,0 (330,2>192,2 - для внутреннего стандарта пароксетина).

Скорости потока газа-осушителя и газа-распылителя установили на 55 л/мин и 55 л/мин, соответственно. Температура источника - 550°C., напряжение в источнике - 5500 В.

Для каждого MRM-перехода, используемого для количественного анализа, время накопления сигнала (dwell time) задавалось равным 70 миллисекундам (мсек.), таблица 1.

Таблица 1. Параметры работы МС-детектора для метода определения феназема

Аналит	Q1>Q3 переход	Dwell, мсек	Потенциал декластеризации (DP), В	Энергия соударений (CE), эВ	Ускоряющее напряжение (СХР), В
Феназепам	350,9>206,0	70	106	47	14
Пароксетин (ВС)	330,2>192,2	70	110	35	18

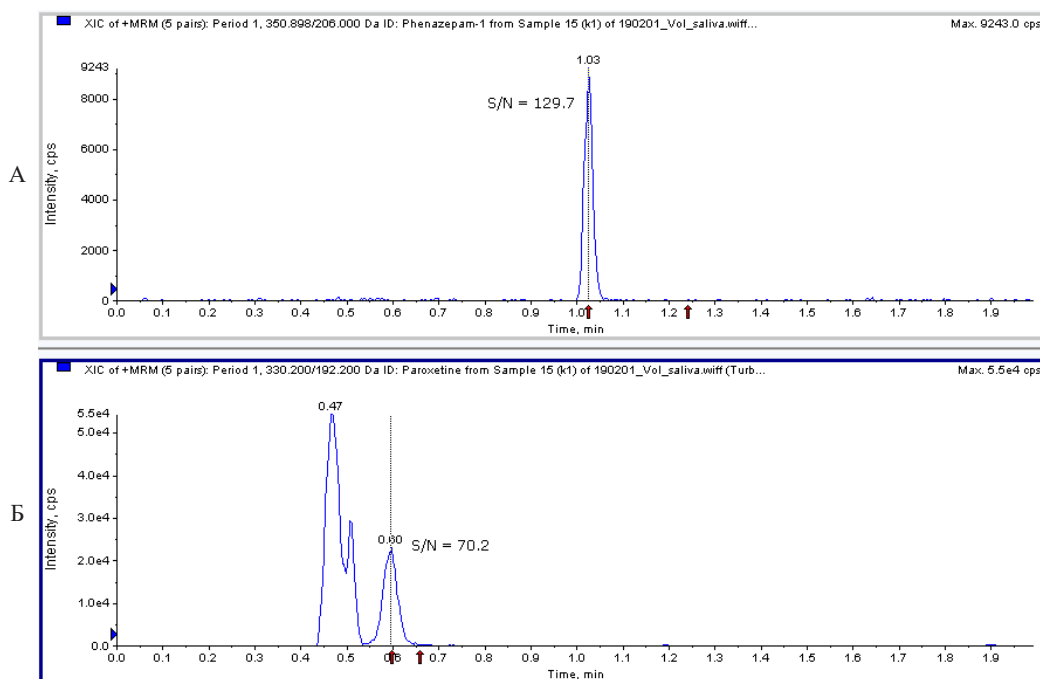


Рис. 1. Хроматограмма феназема 0,25 нг/мл НПКО (А) и ВС в слюне (Б)

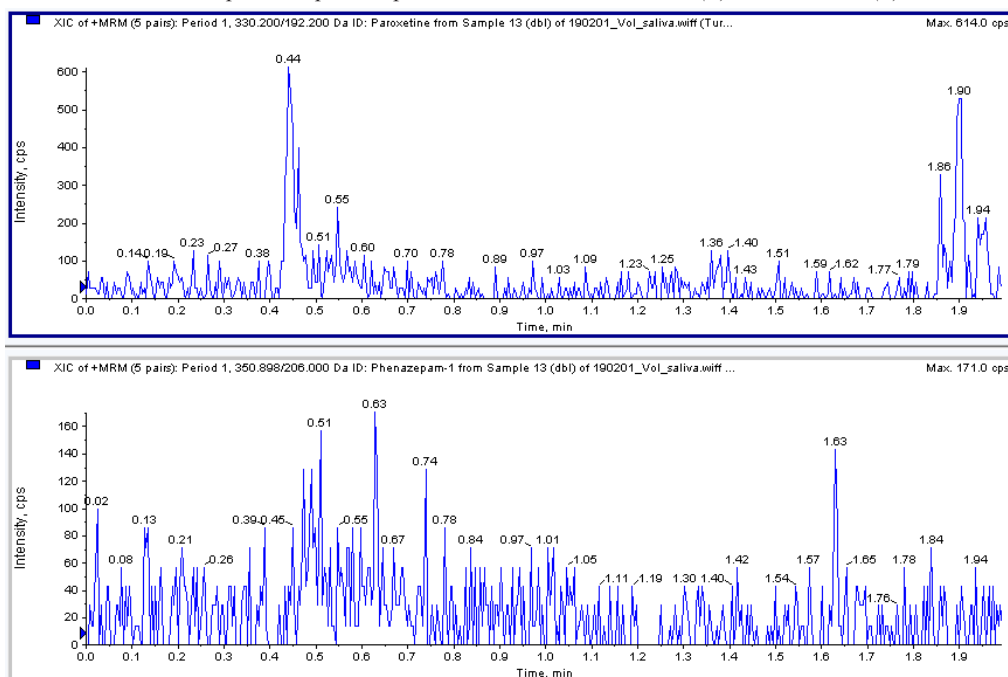


Рис. 2. Хроматограмма образца интактной слюны

**Результаты и их обсуждение.** В ходе разработки метода определения феназепама с использованием стандартных растворов и модельных проб выявлены MRM-переходы для каждого из соединений, подобраны оптимальные параметры ионизации и хроматографического разделения, а также определен калибровочный диапазон для определяемого соединения.

На рисунке 1 приводится хроматограмма феназепама на уровне нижнего предела количественного определения

(НПКО) 0,25 нг/мл. Правильная форма пика, отношение сигнал/шум, равное 130 позволяют судить о том, что определение феназепама возможно на уровне 0,25 нг/мл.

Отсутствие пиков аналита и ВС в холостых пробах указывает на селективность подобранных MRM-переходов и метода в целом (рис. 2). Отсутствие отклика аналита в бланковом образце (образец слюны с добавлением ВС, но без добавления аналита) указывает на отсутствие интерференции между целевым определяемым компонентом и ВС (рис. 3).

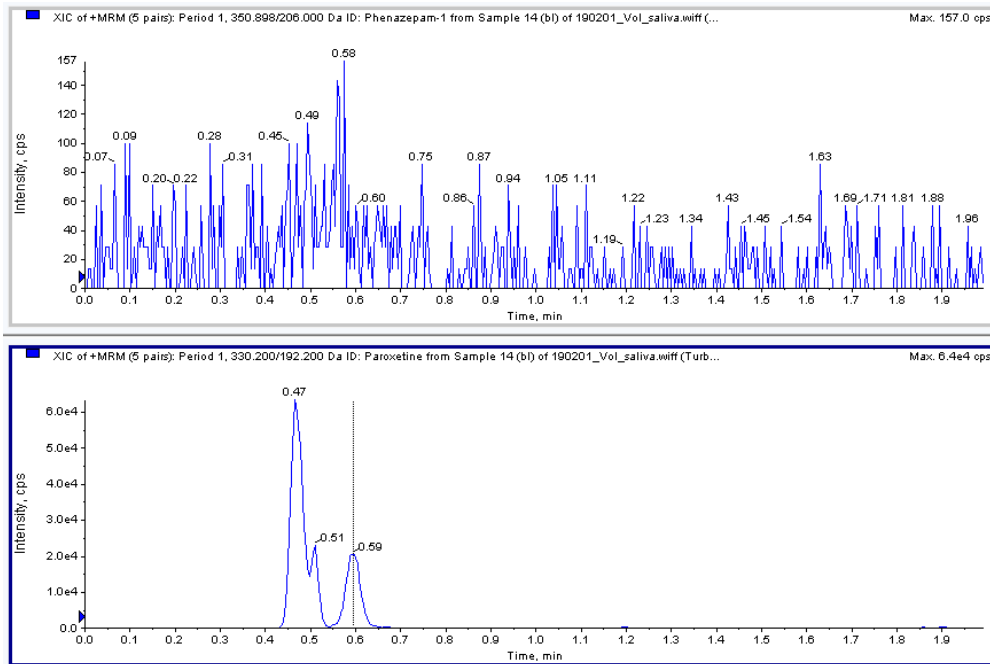


Рис. 3. Хроматограмма бланкового образца слюны

Таблица 2. Результаты определения феназепама в реальных пробах слюны

Группы	Название пробы	Концентрация феназепама в смешанной слюне, нг/мл
клиническая	1	1,127
клиническая	2	3,874
клиническая	3	1,108
клиническая	4	1,962
клиническая	5	0,3005
клиническая	6	0,2931
контрольная	7	<b>BLOQ</b>
контрольная	8	<b>BLOQ</b>
контрольная	9	<b>BLOQ</b>
контрольная	10	<b>BLOQ</b>
контрольная	11	<b>BLOQ</b>
контрольная	12	<b>BLOQ</b>

Линейный диапазон определения феназепама в смешанной слюне составил от 0,25 до 16 нг/мл.

Описанный выше метод определения феназепама был успешно применен к анализу реальных проб слюны человека, отобранных после приема препарата, содержащего определяемый компонент.

Результаты определения феназепама в пробах слюны при-

ведены в таблице 2, где записью «BLOQ» обозначены концентрации меньше НПКО (0,25 нг/мл для феназепама).

Правильность полученных результатов подтверждается образцами КК, анализ которых проводился в рамках аналитической серии анализа проб дважды: до и после реальных проб слюны. Отклонение образцов КК по точности составило не более 15% для каждого из образцов:



Таблица 3. Контроль качества аналитических серий определения феназепама

Аналит	Образцы КК, нг/мл	Использовано величин	Среднее, нг/мл	СО	КВ, %	Точность, %
Феназепам	0,75	2 из 4	0,767	0,026	3,40	102
	4	2 из 4	4,37	0,285	6,51	109
	12	4 из 4	12,8	0,969	7,56	107

СО – стандартное отклонение; КВ – коэффициент вариации, рассчитан по формуле:  $KB = CO / \text{Среднее} \times 100\%$

1,5 нг/мл НКК, 60 нг/мл СКК и 150 нг/мл ВКК, не менее 50% для каждого уровня КК и не менее 65% для всего набора КК, значения коэффициента вариации не превышали 8,0% для каждого из всех уровней КК (таблица 3). Расчет статистических показателей в образцах КК проводили относительно номинального значения. Приведенные данные иллюстрируют достаточную точность определения содержания феназепама в реальных пробах слюны человека.

Таким образом, разработана методика количественного определения лекарственного препарата феназепам в смешанной слюне на ВЭЖХ системе Acquity I-class (Waters, США) с масс-спектрометрическим детектором с тройным квадруполом Sciex 4500 (Sciex, США) с анализом всех определяемых соединений при ионизации в электроспрее и атмосферном давлении в положительном режиме. Данный метод характеризуется экспрессностью, простотой и может быть использован для определения феназепама в клинических лабораториях, при фармакокинетических исследованиях, в практической медицине для контроля за выведением и дозировкой лекарственных средств, с целью решения задач следственной и аналитической деятельности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бодрина Д.Э., Еремин С.К., Изотов Б.Н., Тяпкин Р.И. Определение бензодиазепинов в биологических объектах на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром». Судебно-медицинская экспертиза. 1992. Т. 35, № 4. С. 29-31.
2. Борисевич С.Н., Вергун О.М., Шмигельский А.А. Острые отравления бензодиазепинами и оценка диагностической надежности методов при их химико-токсикологическом исследовании. Здравоохранение. 2012. № 5. С. 52-54.
3. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. Москва: Бинном. 2014.
4. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России: энциклопедия лекарств: ежегодный сборник. Москва: РЛС-2018, 2018. Выпуск 27. 1368 с.
5. Кайшева Н.Ш., Кайшева С.Ш. Психофармакотерапия: наиболее востребованные лекарственные средства. Новая аптека. 2011. № 11-1. С. 29-34.
6. Мосолов С.Н. Психофармакологические и противосудорожные препараты, разрешенные к применению в России. Издание 2-е, переработанное. Москва. 2004. С.301.
7. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. Феназепам: 25 лет в медицинской практике. Наука. 2007. С.222.
8. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. Москва. 2005. С. 56.
9. Чекулаев М.И., Максимова Т.В., Барсегян С.С. Опасность феназепама как уличного наркотика. Здоровье и образование в XXI веке. 2015. № 2. С.85-86.

10. Этингоф А.М. Феназепам: современный взгляд на эффективность и безопасность. Фарматека. 2014. № 18. С. 27-31.
11. Balter M.B., The beneficial and adverse effects of hypnotics. J Clin Psychiatry. British national formulary № 31, 1996.
12. Casolin A. Comparison of Urine and Oral Fluid for Workplace Drug Testing. 2016; 40(7):479-85,
13. Hoeber J.M., Souverein P.C. Reimbursement restriction and moderate decrease in benzodiazepine use in general practice. Ann Fam Med. 2012. Vol. 10, No. 1. P. 42-49.
14. Holmgren P., Jones A.W. J. Forensic Sci. 2003; 48. 6. P.1416-1421.
15. Lloyd J.B., Parry D.A. Forensic applications of the determination of benzodiazepines in blood samples by microcolumn cleanup and high-performance liquid chromatography with reductive mode electrochemical detection. J Anal Toxicol. – 1989. Vol. 13, No. 3. P. 163-168.
16. Mura P., Piriou A., Fraillon P. Screening procedure for benzodiazepines in biological fluids by highperformance liquid chromatography using a rapid-scanning multichannel detector. J Chromatogr. 1987. Vol. 416, No. 2. P. 303-310.
17. O'Connor L.C., Torrance H.J., McKeown D.A. Detection of Phenazepam, Etizolam, Pyrazolam, Flubromazepam, Diclazepam and Delorazepam in Blood Using Immunoassay Benzodiazepine Kit. L.C. J Anal Toxicol. 2016. No. 2. P. 159-161.

## SUMMARY

### METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENAZEPAM IN MIXED SALIVA

<sup>1</sup>Dukhovskaya N., <sup>1</sup>Yanushevich O., <sup>1</sup>Vavilova T.,  
<sup>2</sup>Gremyakova P., <sup>1</sup>Ostrovskaya I.

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; <sup>2</sup>Laboratory center «Exacte Labs», Moscow, Russia

Objective - to develop a method for the quantitative determination of the drug phenazepam in mixed saliva. For the study, samples were obtained mixed saliva in 6 patients in inpatient treatment in a psychiatric hospital. In order to correct the development of the underlying disease, patients took the drug - phenazepam. For comparison, samples of mixed saliva of healthy volunteers (n=6) who did not take medications were studied.

A technique has been developed for the quantitative determination of the drug phenazepam in mixed saliva on a Sciex 4500 triple quadrupole liquid chromatography-mass spectrometer with ionization, separation and detection of samples. Allows you to determine the concentration of phenazepam in mixed saliva with an accuracy of from 102 to 109% and can be used to control the removal and dosing of drugs.

**Keywords:** mixed saliva, liquid chromatography-mass spectrometry method, phenazepam.

## РЕЗЮМЕ

### МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕ- НАЗЕПАМА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ

<sup>1</sup>Духовская Н.Е., <sup>1</sup>Янушевич О.О., <sup>1</sup>Вавилова Т.П.,  
<sup>2</sup>Гремякова П.В., <sup>1</sup>Островская И.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава Рос-  
сии; <sup>2</sup>Лабораторный центр ООО «Экзактэ Лабс», Москва,  
Россия

Цель исследования - разработка методики количественного определения лекарственного препарата феназепам в смешанной слюне.

Для исследования получены образцы смешанной слюны у 6 пациентов, находящихся на стационарном лечении в психиатрическом стационаре. С целью коррекции развития основного заболевания пациенты принимали лекарственный препарат феназепам. Для сравнения изучены образцы смешанной слюны здоровых волонтеров (n=6), которые не принимали лекарственных препаратов. Разработана методика количественного определения лекарственного препарата феназепам в смешанной слюне на жидкостном хромато-масс-спектрометре с тройным квадруполом Sciex 4500 с ионизацией, разделением и детектированием образцов.

Метод позволяет определять концентрацию феназепама в смешанной слюне с точностью от 102 до 109% и может быть использован для контроля за выведением и дозированием лекарственных средств.

## რეზიუმე

ფენაზეპამის განსაზღვრის რაოდენობრივი მეთოდი შერეულ ნერწყვში

<sup>1</sup>ნ. დუხოვსკაია, <sup>1</sup>ო. იანუშევიჩი, <sup>1</sup>ტ. ვავილოვა,  
<sup>2</sup>პ. გრემიაკოვა, <sup>1</sup>ი. ოსტროვსკაია

<sup>1</sup>ა. ევდოკიმოვის სახ. მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ლაბორატორიული ცენტრი „ეკზაკტელაბსი“, მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შერეულ ნერწყვში სამკურნალობად პრეპარატ ფენაზეპამის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის შემუშავება. კვლევისთვის შერეული ნერწყვის ნიმუშები აღებული იყო ფსიქიატრიულ საავადმყოფოში სტაციონარულ მკურნალობაზე მყოფი 6 პაციენტისგან. ძირითადი დაავადების კორექციისათვის პაციენტები იღებდნენ ფენაზეპამს. შედარებისთვის შესწავლილია შერეული ნერწყვი ჯანმრთელი მოხალისეებისა (n=6), რომლებიც არ იღებდნენ სამკურნალობად პრეპარატებს. შემუშავებულია შერეულ ნერწყვში ფენაზეპამის რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდიკა სამმაგ კვადროპელიან თხევად ქრომატომასსპექტრომეტრზე Sciex 4500 ნიმუშების იონიზაციით, გამოყოფით და დეტექტირებით. მეთოდი საშუალებას იძლევა ფენაზეპამის კონცენტრაცია შერეულ ნერწყვში განისაზღვროს 102-109%-იანი სიზუსტით და შეიძლება გამოყენებულ იქნას სამკურნალობად პრეპარატების გამოყოფისა და დოზირების მონიტორინგის კონტროლისათვის.

## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГОРЯНКИ СТРЕЛОЛИСТНОЙ С ЦЕЛЮ СОЗДАНИЯ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Балобанова Н.П., Одинцова Е.Б., Козлова Ж.М., Балобанова С.П., Карташкина Н.Л.

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

В настоящее время актуальной проблемой современной отечественной фармации является поиск и исследование лекарственных растений и их химического состава с целью создания фитопрепаратов, так как они обладают большим спектром терапевтической активности, более мягким действием, высоким профилем безопасности даже при длительном применении. Большинство стран наделено обширным ресурсом лекарственных растений, многие из них по сей день недостаточно изучены. В Китае представлен внушительный перечень лекарственных растений, использование которых основано на знании местных традиций. Например, одним из наиболее известных в мире растительных афродизиаков и средств для восстановления потенции является горянка стрелолистная (*Epimedium sagittatum*). Она на протяжении многих веков применяется в медицине

стран Восточной и Юго-Восточной Азии при половых дисфункциях, снижении либидо и бесплодии как у мужчин, так и у женщин [1,2].

Горянка стрелолистная (*Epimedium sagittatum*) – травянистый многолетник из семейства барбарисовых. В роде *Epimedium* L. насчитывается около 50 видов растений. Большинство из них — эндемики. На территории России горянка встречается в юго-восточной части Приморского края в горах Сихотэ-Алиня, предгорьях и на лесных просеках Кавказа. Произрастает в Японии, Корее, Северо-Восточном Китае, Индии (на склонах Западных Гималаев), в Южной Европе и Северной Африке. На территории Китая представлен 41 вид этих растений, 40 из них являются эндемичными растениями.

В надземной части растения содержатся флавоноиды, стероидные сапонины и алкалоиды. В кор-

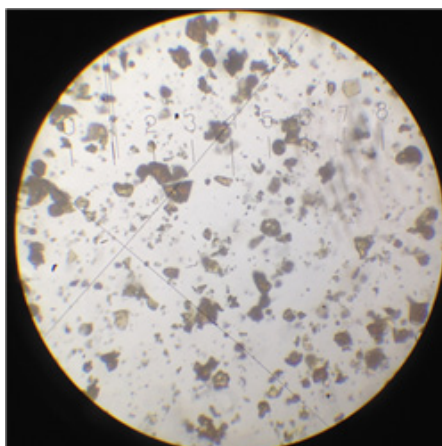


Рис. 1. Внешний вид и форма кристаллов сухого экстракта горянки стреловидной Х400

нях и корневище - алкалоиды, стероидные соединения (ситостерин, ситостерин-О-D-глюкопиранозид, кампестерин, кампестерин-О-D-глюкопиранозид), полисахариды и высшие алифатические углеводороды (нонакантан, н-гептриаконтан). Большинство исследователей считают, что флавоноиды являются главными биологически активными веществами горянки, среди которых выделены и определены 7 основных: икариин, эпимедин А, эпимедин В, эпимедин С, сагиттатозид, 2''-О-рамнозиликаризид II, баохуозид I [3-7]. Содержание этих флавоноидов варьирует в зависимости от вида горянки, климатической зоны и условий произрастания.

Икариин является основным фармакологически активным веществом. Клинические исследования показали, что икариин, являясь основным фармакологически активным веществом экстракта горянки, ингибирует все изоформы фосфодиэстеразы типа 5 на 80% и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках кавернозных тел. Исходя из вышеизложенного, предполагаем, что создание новой лекарственной формы - капсул с сухим экстрактом горянки стреловидной является одним из перспективных направлений в фитотерапии эректильной дисфункции у мужчин.

Основной задачей при создании новой лекарственной формы является изучение физико-химических и технологических характеристик активной фармацевтической субстанции (АФИ), которая определяет выбор технологии получения и влияет на качество конечного продукта. В данном случае, в качестве АФИ выступает сухой экстракт горянки стреловидной, полученный методом ускоренной дробной мацерации по принципу противотока, с последующим стужением в вакуум-выпарном аппарате и высушиванием в сублимационной сушилке. По внешнему виду сухой экстракт горянки представляет собой аморфный порошок коричневого цвета с характерным запахом (рис. 1).

Как известно, форма и размер частиц сухих экстрактов имеют большое значение и определяют их технологические свойства, такие как: насыпная плотность, сыпучесть. Сухой экстракт горянки представлен преимущественно в виде пластинок, мелких кристаллов и объемных частиц неправильной формы. Форма и размер частиц обуславливают низкие технологические характеристики сухого экстракта, поскольку преобладают частицы анизодиаметрической формы - пластинки и кристаллы (рис. 1).

Растворимость играет существенную роль в действии лекарственных препаратов, предназначенных, прежде всего, для перорального приема, так как максимальная скорость пассивного транспорта препарата через биологические мембраны – основной путь для поглощения лекарственных веществ и биологически активных добавок (БАВ), зависит от проницаемости мембраны и концентрации раствора/растворимости.

Растворимость определяли в соответствии с ГФ XIII (ОФС 1.2.1.0005.15). В качестве растворителей использовали воду очищенную и спирт этиловый различной концентрации. Результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 явствует, что сухой экстракт горянки стреловидной легко растворим в воде. Растворимость в этиловом спирте уменьшается пропорционально увеличению его концентрации.

Технологические свойства субстанции (сыпучесть, насыпная плотность) определены в соответствии с ГФ XIII.

Содержание влаги в сухом экстракте устанавливали путем определения потери в массе при высушивании в сушильном шкафу BinderFED 53 (Германия), при 105°C до постоянной массы. Полученный результат соответствует требованиям Государственной Фармакопеи РФ XIV издания и составляет 4,75% при норме не более 5%. Полученные данные исследования представлены в таблице 2.

Таблица 1. Растворимость сухого экстракта горянки стреловидной

Растворитель	Результаты
Вода очищенная	Легко растворим
Спирт этиловый 20%	Легко растворим
Спирт этиловый 40%	Растворим
Спирт этиловый 70%	Умеренно растворим
Спирт этиловый 90%	Умеренно растворим

Таблица 2. Технологические и физико-химические показатели качества сухого экстракта горянки стрелолоистой

Показатель	Значение
Описание	Аморфный порошок коричневого цвета с характерным запахом. Гигроскопичен.
Насыпная плотность (до уплотнения), г/мл	0,434±0,114
Насыпная плотность (после уплотнения), г/мл	0,620±0,132
Сыпучесть, г/с	0
Индекс Hausner	1,32
Влажность, %	4,75±0,13

Из данных таблицы 2 явствует, что сухой экстракт не обладает сыпучестью, так как практически не высыпается из воронки. О плохой сыпучести порошка свидетельствует также значение коэффициента Hausner (выше 1,25). Неудовлетворительные показатели сыпучести, по всей вероятности, обусловлены не столько гигроскопичностью субстанции, сколько анизометрической формой частиц, неоднородностью их размера. Наличие у сухого экстракта вышеуказанных отрицательных свойств может затруднять процесс капсулирования, так как низкая скорость поступления сухого экстракта в капсулу уменьшает точность дозирования и однородность его распределения.

Исходя из проведенных исследований при разработке состава капсул с сухим экстрактом горянки стрелолоистой необходимо использовать современные вспомогательные вещества, улучшающие технологические характеристики экстракта, с учетом выбора оптимальных параметров процесса получения готовой лекарственной формы.

**Благодарность.** Поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Результаты, представленные в статье, получены за счет средств, в рамках программы повышения конкурентоспособности «Топ 5-100».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефремов А.П., Шретер А.И. Травник для мужчин. М.: Асадал; 1996: 352.
2. Шретер А.И., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М. Природное сырье китайской медицины. М.: Теревинф; 2004: Т.1, 506.
3. Cao YF, He RR, Cao J, Chen JX, Huang T, Liu Y. Drug-Drug Interactions Potential of Icariin and Its Intestinal Metabolites via Inhibition of Intestinal UDP-Glucuronosyltransferases // Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 39: 5-12.
4. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Editorial Committee of the Pharmacopoeia of People's Republic of China. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005; Vol. 1: 974.
5. Xin Zhang Tie Liu Yuanliang Huang Daniel Wismeijer Yuelian Liu /Icariin: does it have an osteoinductive potential for bone tissue engineering? // Phytother Res. 2014; 28(4): p. 498-509.
6. H. Ma, X. He, Y. Yang, M. Lia, D. Hao, Z. Jia /The genus Epimedium: An ethnopharmacological and phytochemical review// Journal of Ethnopharmacology 2011; 134(3): 519-541.
7. Liang Q, Wei G, Chen J, Wang Y, Huang H. /Variation of medicinal components in a unique geographical accession of horny goat weed Epimedium sagittatum Maxim. (Berberidaceae). // Molecules 2012; 17(11): 13345-13356.

#### SUMMARY

#### THE STUDY OF PHYSICAL - CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF *EPIMEDIUM STRELOLIST'S* DRY EXTRACT TO CREATE A SOLID DOSAGE FORM FOR THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION

Balobanova N., Odintsova E., Kozlova Zh.,  
Balobanova S., Kartashkina N.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Russia*

One of the most famous aphrodisiac plants and remedy for recovery of erectile dysfunction is *Estrellita Epimedium (Epimedium sagittatum)*. On this basis, development of the new dosage form (capsules with dry extract of *Epimedium strelolist*) is one of the promising directions in phytotherapy of erectile dysfunction in men. The main task in development of a new dosage form is the study of the physical-chemical and technological active pharmaceutical substance's (API) characteristics, such as crystal form, solubility, flowability, angle of repose, tap density, water. In this study, the dry extract of *Epimedium strelolist* is an API. Research of above characteristics will determine the choice of excipients and technology of dosage form.

**Keywords:** *Estrellita Epimedium (Epimedium sagittatum)*, dry extract, technological and physical-chemical properties of dry extract, development of capsules with dry extract, herbal formulation.

#### РЕЗЮМЕ

#### ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СУХОГО ЭКСТРАКТА ГОРЯНКИ СТРЕЛОЛИСТНОЙ С ЦЕЛЬЮ СОЗДАНИЯ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Балобанова Н.П., Одинцова Е.Б., Козлова Ж.М.,  
Балобанова С.П., Карташкина Н.Л.

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

Одним из наиболее известных в мире растительных афродизианов и средств для восстановления потенции является горянка стрелолоистая (*Epimedium sagittatum*).



Исходя из этого, создание новой лекарственной формы – капсул с сухим экстрактом горянки стреловидной, является одним из перспективных направлений в фитотерапии эректильной дисфункции у мужчин. Основной задачей при разработке новой лекарственной формы является изучение физико-химических и технологических характеристик активной фармацевтической субстанции

(АФИ), таких как форма кристаллов, растворимость, сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность, влажность. В данной статье в качестве АФИ выступает сухой экстракт горянки стреловидной. Изучение вышеперечисленных характеристик позволит определить выбор вспомогательных веществ и технологию получения готовой лекарственной формы.

### რეზიუმე

*Epimedium sagittatum (L.)*-ის მშრალი ექსტრაქტის ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური თვისებების კვლევა მყარი წამალთფორმის მიღების მიზნით ერექციული დისფუნქციის სამკურნალოდ

ნ. ბალობანოვა, ე. ოდინცოვა, ჟ. კოზლოვა, ს. ბალობანოვა, ნ. კარტაშკინა

მოსკოვის ი. სენენოვის სახ. პირველი სამედიცინო უნივერსიტეტი, რუსეთი

მსოფლიოში ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ მცენარეულ აფროდიზიაკს და პოტენციის აღდგენის საშუალებას წარმოადგენს *Epimedium sagittatum (L.)* აქედან გამომდინარე, ახალი წამალთფორმის - *Epimedium sagittatum (L.)*-ის მშრალექსტრაქტიანი კაფსულის შექმნა ერთ-ერთი პერსპექტიული მიმართულებაა ერექციული დისფუნქციის ფიტოთერაპიაში. ძირითად ამოცანას ახალი წამალთფორმის შემუშავებისას წარმოადგენს აქტიური ფარმაცევ-

ტული სუბსტანციის ისეთი ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლების შესწავლა, როგორც კრისტალების ფორმა, ხსნადობა, ფხვიერობა, ბუნებრივი ამცოლის კუთხე, ტენიანობა. სტატი-აში აქტიური ფარმაცევტული სუბსტანციის როლს ასრულებს *Epimedium sagittatum (L.)*. ზემოაღნიშნული მახასიათებლების კვლევა შესაძლებელს გახდის, შეირჩეს დამხმარე საშუალებები და მზა წამალთ-ფორმის მიღების ტექნოლოგია.

## НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ АДАПТАЦИИ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, лечебно-профилактический отдел, Ереван, Армения

По мнению российских авторов [1] профессиональная деятельность сотрудников органов внутренних дел характеризуется повышенной экстремальностью, обеспечением правопорядка в период массовых мероприятий, стихийных бедствий и чрезвычайных ситуаций.

Установлено, что в определенных условиях выполнение сотрудниками полиции своих обязанностей в мирных условиях может привести к истощению защитно-приспособительных механизмов с формированием специфического поведения, которое отражается на межличностных отношениях [2-5].

Подобное заключение встречается и у других авторов [6], согласно которым, в организме человека, подвергающегося воздействию различных негативных, в том числе и профессиональных, факторов, происходят функциональные изменения, направленные на обеспечение быстрой адаптации к изменяющимся условиям.

Имеются сведения [7], что выполнение профессиональных обязанностей у сотрудников МВД России протекает в экстремальных, а нередко и чрезвычайных ситуациях, которые обусловлены воздействием неблагоприятных средовых и климатических факторов в обстановке дефицита времени, неопределенности событий и сопровождаются чувством угрозы собственной жизни и здоровью, а так же высокой степенью ответственности за жизнь других людей.

Изучено влияние расстройств адаптации на качество

жизни сотрудников полиции [6]. Материал исследования составили 428 сотрудника Управления МВД России по Курской области. Пациенты обследованы до направления в командировку и по возвращении с применением клинико-психопатологического метода и психометрических методик. Полученные результаты подтверждают, что длительные командировки выступают в качестве психотравмирующей ситуации и вызывают расстройство адаптации.

Для оценки психоэмоционального состояния часто используется тест Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л., который практически отражает адаптивные возможности организма.

Другим показателем адаптивных возможностей организма человека является биологический возраст (БВ) и темп старения (ТС), которые следует учитывать в целях прогноза индивидуального здоровья человека [8].

Таким образом, актуальность рассматриваемой проблемы не оставляет сомнений и применение тестирования Спилбергера Ч.Д. и Ханина Ю.Л. и определение БВ и ТС обоснованы, имеют существенное и принципиальное значение для определения адаптивных возможностей организма полицейских с учетом их возраста и стажа службы.

Целью исследования явилось определение адаптивных возможностей сотрудников полиции Республики Армения посредством тестов Спилбергера Ч.Д. и Ханина Ю.Л. с определением их биологического возраста и темпа старения.

**Материал и методы.** Основную группу составили 429 сотрудников полиции Республики Армения (РА) мужского пола с разной длительностью профессионального стажа, которым проводили тест Спилбергера Ч.Д. и Ханина Ю.Л, определяли БВ и ТС. Исследование проведено в 2011-2015 гг.

Контрольную группу составили 40 лиц того же возраста и пола, не служившие в полиции.

Для сопоставления полученных данных и оценки их достоверности применены общепринятые методы статистического анализа [9]: определение удельного веса явления, средней статистической и средней ошибки, достоверности разницы относительных величин.

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из таблицы 1 различие между календарным возрастом (КВ) и БВ за 2011-2015 гг. составляет, в среднем, 14,8 лет.

При сопоставлении БВ, характеризующего физиологическое состояние организма, с его должным биологическим возрастом (ДБВ) оказалось, что у полицейских биологический возраст превышал должный биологический возраст, в среднем, на 9,1 лет, т.е. сотрудники полиции Республики Армения в целом старше своего календарного возраста, что, по всей вероятности, обусловлено отрицательным влиянием условий и характера их службы.

Подобное заключение подтверждается при анализе значения ТС у сотрудников полиции РА, которое составляет  $9,2 \pm 5,05$ , что может расцениваться как ускоренный темп старения. Последний показывает, что полицейские РА отличаются наибольшей уязвимостью, что и определяет актуальность проведенного исследования.

Особое значение имеет выявление взаимозависимости между анализируемыми показателями, т.е., с одной стороны между КВ, БВ, ДБВ, БВ:ДБВ, ТС и с другой – возрастом и продолжительностью стажа службы у полицейских (таблицы 2, 3).

Анализ данных таблицы 2 показывает, что у сотрудников полиции РА с учетом возрастного фактора различия в среднем, составляют:

1. Относительно БВ и КВ в группе, в среднем, до 30 лет - 10,9; 31-40 лет - 14,5; 41-50 лет - 6,4; 51 год и более - 0,2.
2. Относительно БВ и ДБВ в группе, в среднем: до 30 лет -

12,2; 31-40 лет - 9,0; 41-50 лет - 4,8; 51 год и более - 1,4.

3. В сравнении с контрольной группой в возрастных группах до 30 лет различий значимо меньше для КВ, больше по ТС; 31-40 лет значимо больше по БВ, ДБВ; 41-50 лет значимо больше по КВ, БВ и ДБВ; 51 год и более значимо больше по КВ и ДБВ; по остальным показателям изменения носят лишь характер тенденции.

Согласно вышеизложенному, становится ясным, что для сотрудников полиции Республики Армения характерным является превышение БВ над КВ и ДБВ, что свидетельствует о фактическом наибольшем влиянии условий и характера специфики их служебной деятельности на молодых сотрудников полиции РА мужского пола, которые практически отличаются большей уязвимостью в сравнении с взрослыми сотрудниками.

В пользу этого свидетельствует ускоренный темп старения молодых сотрудников полиции РА. Из таблиц 2 и 3 явствует, что темп старения отмечается у всех, однако с возрастом его показатель уменьшается: до 30 лет -  $12,2 \pm 4,05$ , в группе 51 год и более -  $3,1 \pm 1,14$ , т.е. данный показатель понизился в 3 раза. Немаловажное значение имеет сопоставление данных собственной оценки здоровья с темпом старения и биологическим возрастом у полицейских более старших возрастных групп.

Анализ показывает, что в исследованных возрастных группах значение собственной оценки здоровья как в целом, так и с учетом отдельных возрастных групп составляет: в целом - 5,17; до 30 лет - 4,51; 31-40 лет - 4,92; 41-50 лет - 6,65; 51 год и более - 6,28.

Из приведенных данных следует, что сотрудники полиции оценивают состояние своего здоровья в 5,17 баллов, с возрастом выявляется зависимость от последнего. Так, у лиц относительно молодого возраста (группы до 30 и 31-40 лет) оно составило, соответственно,  $4,51 \pm 2,46$  и  $4,92 \pm 2,84$  балла, а в более старших возрастных группах (41-50 лет и 51 год и более) -  $6,65 \pm 3,67$  и  $6,28 \pm 4,32$ .

Особый интерес представляет изучение календарного, биологического возраста, а так же должного биологического возраста и темпа старения в зависимости от продолжительности профессионального стажа (таблица 3).

Таблица 1. Возраст и темп старения у сотрудников полиции РА в целом

Группа	Показатели			
	КВ	БВ	ДБВ	ТС
Контрольная (n=40)	34,7±2,54	37,8±3,9	33,2±2,6	4,7±0,9
Основная (n=429)	34,6±8,49	49,4±4,59	40,3±5,34	9,2±5,05

Таблица 2. Возраст и темп старения у сотрудников полиции РА с учетом возраста

Возрастные группы (лет)	КВ	БВ	ДБВ	ТС
	Контрольная группа (n=40)			
	34,7±2,54	37,8±3,9	33,2±2,6	3,2±0,9
Основная группа				
I группа – до 30 лет	26,6±2,63*	47,5±3,89	35,3±1,65	12,2±4,05*
II группа - 31-40 лет	35,1±2,79	49,6±3,77*	40,6±1,76*	8,9±3,78
III группа - 41-50 лет	45,7±2,94*	52,1±4,67*	47,3±1,85*	5,1±4,4
IV группа - 51 год и более	53,3±2,02*	53,5±7,14	52,1±1,27*	3,1±1,14

примечание: \* - по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$

Таблица 3. Возраст и темп старения у сотрудников полиции РА с учетом стажа службы

Продолжительность профессионального стажа (лет)	КВ	БВ	ДБВ	ТС
	Контрольная группа (n=40)			
	34,7±2,54	37,8±3,9	33,2±2,6	3,2±0,9
	Основная группа			
I группа – до 5 лет	27,0±3,41	47,8±3,77	35,5±2,14	12,3±4,09*
II группа - 6-10 лет	31,6±3,71	48,4±4,47	38,4±2,33	10,0±3,90
III группа - 11-15 лет	37,8±4,26	50,1±4,21*	42,3±2,68*	7,9±4,32
IV группа – 16-20 лет	42,2±5,11	51,1±3,52*	44,4±3,22*	6,2±3,82
V группа - 21 год и более	49,2±3,34*	52,9±5,98*	49,5±2,1*	4,2±2,37

примечание: \* - по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$

Таблица 4. Корреляция между БВ и ТС с учетом продолжительности стажа

Показатели	Стаж профессиональной службы				
	≤ 5 лет	6-10 лет	11-15 лет	16-20 лет	> 20 лет
БВ	47.8	48.4	50.1	51.1	52.9
ТС	12.3	10	7.9	6.2	4.2
Критерий Пирсона	0,99				

Анализ данных таблицы 4 показывает, что у сотрудников полиции РА с учетом продолжительности профессионального стажа различия составляют, в среднем:

1. Относительно БВ и КВ, в среднем: до 5 лет - 10,8; 6-10 лет - 16,8; 11-15 лет - 12,3; 16-20 лет - 8,9; 21 год и более - 3,7.

2. Относительно БВ и ДБВ, в среднем: до 5 лет - 12,3; 6-10 лет - 10,0; 11-15 лет - 7,8; 6-20 лет - 6,7; 21 год и более - 3,5.

3. В сравнении с контрольной группой и учетом продолжительности профессионального стажа: до 5 лет показатель значимо больше для ТС, при остальных показателях изменения носят лишь характер тенденции; 6-10 лет значимых изменений не отмечается; 11-15 лет значимо больше по БВ и ДБВ, при остальных показателях имеется только тенденция изменений; 16-20 лет значимо больше по БВ и ДБВ, при остальных показателях изменения носят характер тенденции; у полицейских со стажем 21 год и более различия в показателях по КВ, БВ и ДБВ значимо больше.

Вышеприведенные данные показывают, что:

- изменения отдельных показателей разнонаправленные, выявляются как достоверные, так и отклонения, имеющие лишь характер тенденции;

- у сотрудников полиции РА наблюдается постепенное, сначала недостоверное (продолжительность профессионального стажа до 5, а так же 6-10 лет), а потом с увеличением стажа службы статистически достоверное увеличение значения биологического возраста;

- весьма интересная и парадоксальная картина отмечается при анализе изменений значения темпа старения. Так, значение ТС с увеличением продолжительности стажа службы достоверно выше только в первой группе, начиная с 6 лет, имеется постепенное его снижение до 4,2±2,37 в группе лиц со стажем 21 год и больше. Представляется значимым и целесообразным уточнение наличия корреляции между профессиональным стажем, БВ и ТС с одной стороны (таблица 4) и профессиональным стажем, КВ и ТС - с другой, с учетом продолжительности профессионального стажа (таблица 5).

Таблица 5. Корреляция между БВ и ТС с учетом продолжительности стажа

Показатели	Стаж профессиональной службы			
	≤30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51 год и более
КВ	26.6	35.1	45.7	53.3
ТС	12.2	8.9	5.1	3.1
Критерий Пирсона	0,99			

Таблица 6. Показатели возраста и ТС у сотрудников полиции РА за 2011-2015 гг.

Показатели	Контрольная группа (n=40)	Годы исследования (M±m)				
		2011 г. (n=89)	2012 г. (n=88)	2013 г. (n=89)	2014 г. (n=84)	2015 г. (n=79)
КВ	34,7±2,54	34,9±9,03	34,1±8,35	35,4±8,36	35,0±8,46	33,6±7,97
БВ	37,8±3,9	40,5±5,68	40,0±5,25	40,8±5,26	40,6±5,32	39,7±5,01
ДБВ	33,2±2,6	49,7±5,33*	49,7±3,83*	49,9±4,77*	49,1±4,17*	48,6±4,52*
ТС	4,7±0,9	9,3±5,01	9,8±5,01	9,1±5,01	8,7±5,29	9,1±4,85

примечание: \* - в своей строке по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$

Таблица 7. Результаты проведения теста Спилберга Ч.Д., Ханина Ю.Л. на тревожность за 2011-2015 гг.

Показатели	Группы пациентов (M±m)	
	Контрольная группа (n=40)	Основная группа (n=429)
РТ	28,3±2,7	22,4±7.01
ЛТ	29,6±5,6	36,1±6.80

примечание: \* - в своей строке по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$

Таблица 8. Результаты проведения теста Спилберга Ч.Д., Ханина Ю.Л. на тревожность с учетом продолжительности стажа службы за 2011-2015 гг.

Продолжительность стажа службы	Показатели (M±m)			
	Контрольная группа (n=40)		Полицейские	
	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ
≤ 5 лет	28,3±2,7	29,6±5,6	22,3±6.39	35,4±7.01
6-10 лет			21,2±7.12	35,2±6.91
11-15 лет			23,7±7.81	37,5±6.31
16-20 лет			22,9±7.90	37,0±7.27
> 20 лет			21,8±6.22	36,9±5.70

примечание: \* - в своей группе по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$

Анализ таблицы 5 показывает, что имеется выраженная корреляция между БВ и ТС с учетом профессионального стажа - критерий Пирсона равен 0,99.

Анализ таблицы 6 показывает, что в сравнении с контрольной группой: относительно КВ все колебания его показателя за 2011-2015 гг. незначительные; относительно БВ после некоторого подъема его величины, показатель практически держится на одном и том же уровне; относительно должного БВ наблюдается достоверное повышение значения показателя за все годы исследования, при этом в течение 2011-2015 гг. величина показателя практически не меняется. Что касается ТС, имеется явная тенденция повышения значения показателя.

Анализ результатов таблицы 7 показывает, что в сравнении с контрольной группой величина реактивной тревожности (РТ) проявляет тенденцию к снижению, личностная тревожность (ЛТ) - тенденцию к подъему.

Подобная картина весьма интересна и свидетельствует об определенном снижении мотивации и возможном изменении отношения к своей служебной деятельности у полицейских РА.

Учитывая вышеизложенное, данный тест проведен с учетом продолжительности профессионального стажа службы и возраста сотрудников полиции РА.

В таблице 8 представлены результаты проведения теста Спилберга Ч.Д., Ханина Ю.Л. на тревожность с учетом продолжительности стажа службы.

Анализ показывает, что в сравнении: с контрольной груп-

пой величина показателя реактивной тревожности имеет тенденцию к понижению, ЛТ - тенденцию к подъему;

- с группой лиц со стажем службы до 5 лет колебания значения показателя личностной тревожности весьма незначительные, имеют только тенденцию снижения или повышения;

- с группой лиц со стажем службы до 5 лет значение показателя реактивной тревожности незначительно повышается.

Обобщая вышеизложенное, следует заключить, что во всех группах обследованных лиц с учетом продолжительности профессионального стажа службы значение как РТ, так и ЛТ в сравнении с контрольной группой значимо не меняется;

- в сравнении с контрольной группой значение как РТ, так и ЛТ во всех группах претерпевает незначительные изменения или практически не меняется.

Создается определенное впечатление, что наблюдается некоторая апатия со стороны сотрудников полиции Республики Армения, которая требует дальнейшего, более детального анализа.

В таблице 9 представлены результаты проведения теста Спилберга Ч.Д., Ханина Ю.Л. на тревожность с учетом возраста сотрудников полиции.

Анализ показывает, что в сравнении с контрольной группой интенсивные показатели РТ практически не отличаются друг от друга, колебания незначительны, за исключением лиц возрастной группы 51 год и более; интенсивные показа-

Таблица 9. Результаты проведения теста Спилберга Ч.Д., Ханина Ю.Л. на тревожность с учетом продолжительности стажа службы за 2011-2015 гг.

Возраст (годы)	Показатели (M±m)			
	Контрольная группа (n=40)		Полицейские	
	РТ	ЛТ	РТ	ЛТ
до 30 лет	28,3±2,7	29,6±5,6	22,4±6.65	35,8±6.90
31-40 лет			22,4±7.56	35,9±6.84
41-50 лет			22,8±6.78	37,3±6.52
51 год и более			19,9±7.50	36,3±6.75

примечание \* в своей группе по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$



Таблица 10. Результаты тестирования сотрудников полиции Республики Армения по Спилбергеру Ч.Д., Ханину Ю.Л. по отдельным годам проведенного исследования

Показатели	Контрольная группа (n=40)	Годы исследования				
		2011 г. (n=89)	2012 г. (n=88)	2013 г. (n=89)	2014 г. (n=84)	2015 г. (n=79)
РТ	28,3±2,7	22.3±8.80	22.9±8.94	22.9±7.89	23.0±8.47	20.2±7.99
ЛТ	29,6±5,6	36.9±8.25	35.8±6.25	35.9±7.27	35.9±7.01	34.1±6.58

примечание: \* - в своей строке по сравнению с контрольной группой  $p < 0,05$

тели ЛТ в возрастной группе до 30 лет несколько нарастают, затем остаются на одном уровне, колебания практически незначительные.

В таблице 10 приведены данные тестирования полицейских РА по Спилбергеру Ч.Д., Ханину Ю.Л. на тревожность с учетом отдельных лет проведенного исследования.

Анализ показывает, что в сравнении с контрольной группой отмечается тенденция снижения величины показателя РТ во все годы исследования;

- имеется тенденция повышения показателя ЛТ за 2011-2015 гг.

Немаловажное значение имеет тот факт, что в обоих случаях во все годы проведенного исследования значения показателей друг от друга отличаются незначительно.

Изучение источников литературы показывает, что такие показатели, как БВ, ДБВ, темп старения, а также реактивная и личностная тревожность являются своеобразными критериями, отражающими состояние адаптации. Принципиальное значение имеет тот факт, что именно сотрудники полиции наиболее подвержены воздействию факторов, приводящих к дезадаптации их организма, независимо от того являются они оперативными работниками или патрульно-постовыми работниками [10].

Изменения вышеприведенных показателей свидетельствуют о некой напряженной деятельности органов и систем сотрудников полиции, что, по всей вероятности, приводит к срыву адаптации. Данное заключение совпадает с выводами других авторов, которые исследовали деятельность полицейских при различных обстоятельствах [11,12].

Подобные результаты получены несколько раньше, однако с той разницей, что адаптационные возможности сотрудников определяли на основе оценки психофизиологических и социально-психологических характеристик личности, отражающих интегральные особенности психического и социального развития [13].

Исходя из представленных данных, следует предположить, что выраженное ускорение темпа старения у сотрудников полиции в группах обследованных лиц до 30 лет и 31-40 лет сменяется умеренным ускорением темпа старения в группах полицейских 41-50 лет и 51 год и более по мере развития адаптивного потенциала с увеличением продолжительности их профессионального стажа. Наряду с этим, данное явление можно рассматривать как маркеры отбора, когда сотрудники полиции переходят на другую, приемлемую для них работу.

Научно обоснованная трактовка вышеописанного явления может стать основой для разработки принципов диспансерного наблюдения за данной категорией лиц. Необходимо учитывать, что БВ человека, как и критерий ТС, зависит от множества факторов, часть которых улучшает этот показатель, а другие - наоборот.

Следует подчеркнуть, что установлено благоприятное влияние на биологический возраст умеренной физической

нагрузки, здорового образа жизни, которые способствуют повышению адаптационного потенциала человека.

При нынешней ситуации намного шире диапазон таких факторов, которые ускоряют старение и увеличивают биологический возраст: гиподинамия, избыточная масса тела и ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, высокий уровень психоэмоционального напряжения, неблагоприятные условия службы.

Таким образом, определение БВ у сотрудников полиции РА в какой-то мере установило наличие феномена преждевременного старения их организма.

Интересным является, что, с одной стороны, показатели, характеризующие все составляющие понятия возраст и ТС основных групп практически стабильно высокие и тем самым свидетельствуют о существовании некоей функциональной и структурной напряженности в системе жизнедеятельности организма полицейских, а с другой – о возможности снижения показателей, направленных на повышение уровня адаптации сотрудников полиции, что улучшит комплектование полиции опытными полицейскими.

Основанием для данных выводов, на наш взгляд, служит процесс преждевременного старения сотрудников полиции РА, который, по-видимому, сопровождается разнообразными функционально-морфологическими изменениями во многих органах-системах.

При этом, в течение определенной служебной деятельности трудные, сложные и недостаточно изученные условия службы сотрудников полиции РА, естественно, могут вызывать значительное напряжение функциональных систем их организма, что способствует перенапряжению адаптивных механизмов.

Следует подчеркнуть, что в разные периоды своего развития возрастные изменения и адаптивные процессы в организме сотрудников полиции могут иметь самые разнообразные колебания с временным преобладанием одних над другими, что спустя определенный промежуток времени может привести к дезадаптации.

Вышеизложенное указывает, что полицейские одного и того же календарного возраста могут принципиально отличаться друг от друга с учетом отдельных возможностей и особенностей функционирования органов и систем, формирующих ответную реакцию их организма, отражающих как работоспособность, так и развитие состояний предболезни с дальнейшими разнообразными клиническими проявлениями и подверженности отдельным болезням.

Относительно результатов тестирования сотрудников по Спилбергеру Ч.Д., Ханину Ю.Л., следует подчеркнуть, что в ходе исследования показатели как реактивной, так и личностной тревожности достоверно не отличаются от показателей от контрольной группы, имеются выраженные тенденции, соответственно, снижения и повышения их значений; существует некая дисфункция в психо-эмоциональ-

ной сфере сотрудников полиции, наблюдаемое после вступления в ряды полиции снижение показателя РТ и подъема показателя ЛТ свидетельствуют о развитии служебной деятельности, которая сопровождается влиянием обстановки и эмоциональной сферы на формирование личности полицейского.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что:

- среди сотрудников полиции РА выявляется накопление так называемой недостаточности здоровья, как отражение изменений самооценки здоровья по мере роста календарного возраста, наличие выраженной корреляции между биологическим возрастом и темпом старения с учетом продолжительности профессионального стажа службы;

- преждевременное старение сотрудников полиции РА, по-видимому, следует рассматривать как ответную реакцию их организма на воздействие разнообразных факторов служебной деятельности с образованием порочного круга от адаптации к дезадаптации;

- наличие выраженной корреляции между БВ и ТС с учетом продолжительности профессионального стажа свидетельствует о наличии адаптивной перестройки организма сотрудников полиции РА, которая происходит на фоне возрастных изменений и продолжительной профессиональной деятельности и трансформируется в течение отдельного возрастного периода индивидуально;

- результаты обследования полицейских РА диктуют необходимость разработки научно-обоснованных предложений для предупреждения преждевременного старения и развития как возраст-зависимых социально-значимых, так и профессионально-сформированных заболеваний у сотрудников полиции Республики Армения.

Тест Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л. позволяет выявить существующую ситуацию среди полицейских РА, характеризуется высокой чувствительностью в исследовании тревожности у сотрудников полиции. Выявленные посредством теста Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л. тенденции изменений в психо-эмоциональной сфере полицейских диктуют необходимость разработки мероприятий по улучшению служебных условий полицейских РА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аглиуллина Ф.Ф., Буренина И.А., Исхакова А.Н. Оценка психологического статуса сотрудников внутренних дел, поступивших на реабилитацию в отделение восстановительного лечения клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ. Вестник современной клинической медицины 2012; 5(1): 10-1.
2. Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В. Социально-психологические аспекты адаптации полицейских подразделений. Экология человека 2014; 8: 25-9.
3. Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Соловьев А.Г. Влияние личностных и психосоциальных характеристик на развитие пограничных психических расстройств у комбатантов министерства внутренних дел. Вестник психотерапии 2011; 37(42): 56-68.
4. Пермогорская Е.М., Падун М.А. Посттравматический стресс и семейные отношения у сотрудников ОВД - участников контртеррористических операций на Северном Кавказе // Психологические исследования: электронный научный журнал 2011; 3(17): URL: <http://psystudy.ru>. 0421 1001 16\0031 (дата обращения 17.01.2013).
5. Старостин О.А., Соловьев А.Г., Барачевский Ю.Е., Мусав Р.Б. Коррекция нарушений психофизиологических функций у специалистов опасных профессий путем сочетанного использования разномодальных физических факторов. Экология человека 2012; 5: 36-40.
6. Kino T., Charmandari E., Chrousos G.P. Disorders of the Hypothalamic Pituitary Adrenocortical System. Handbook of Neuroendocrinology. G. Fink, D.W. Pfaff, J. Levine (eds.). USA, NY: Academic Press: 2012; 639-657.
7. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Иванов А.М. Гипофизарно-надпочечниковая и тиреоидная секреция у сотрудников МВД при различных уровнях профессиональной напряженности. Вестник РАМН 2015; 1: 101-5.
8. Апанасенко Г.Л. Индивидуальное здоровье: теория и практика. Киев: 2011; 108.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
10. Acquadro Maran D, Zedda M, Varetto A. Organizational and Occupational Stressors, Their Consequences and Coping Strategies: A Questionnaire Survey among Italian Patrol Police Officers. Int J Environ Res Public Health. 2018; 15(1). 166.
11. Leppma M, Mnatsakanova A, Sarkisian K, Scott O, Adjeroh L, Andrew ME et al Stressful life events and posttraumatic growth among police officers: A cross-sectional study. // Stress Health. 2018; 34(1):175-186.
12. Kunst MJ, Saan MC, Bollen LJA, Kuijpers KF. Secondary traumatic stress and secondary posttraumatic growth in a sample of Dutch police family liaison officers. Stress Health 2017; 33(5): 570-577.
13. Корехова М.В., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Профилактика психологической дезадаптации сотрудников ОВД. Психопедагогика в правоохранительных органах 2012; 1(48): 66-70.

## SUMMARY

### SOME ISSUES OF POLICE OFFICERS ADAPTATION IN THE REPUBLIC OF ARMENIA

Adamyan G.

*Police Medical Unit, Therapeutic-Prophylactic Department, Yerevan, Armenia*

The aim of our research is to study the adaptive capabilities of the staff of the Police of the Republic of Armenia after conducting the Spielberger Ch.D. test. and Hanina Yu.L. and determining their biological age and aging rate.

The main group consisted of 429 male police officers in the Republic of Armenia with different length of professional experience for 2011-2015 years. By them conducted tests by Spielberger C.D. and Hanina Yu.L., also determined the biological age and rate of aging. The control group consisted of 40 persons of the same age and sex, who did not serve in the police of the Republic of Armenia.

The results of the study show that changes in individual indicators of biological age and the rate of aging are multidirectional, both reliable and deviations that have only the character of a tendency are identified; there is a gradual, initially unreliable (length of professional experience up to 5, as well as 6-10 years), and then, with an increase in the length of service, a significant increase in the value of biological age. The rate of aging with an increase in the length of service life is significantly higher only

in the group with length of service up to 5 years, beginning with 6 years, there is a gradual decrease to  $4.2 \pm 2.37$  in the group of people with more than 21 years' experience.

The study of reactive and personal anxiety shows that in all the years of the study, these indicators did not significantly differ from the control group, there are pronounced tendencies, respectively, of decreasing and increasing their values. There is a certain dysfunction in the psycho-emotional field of the police officers in the Republic of Armenia.

At the same time, the decrease in the reactive anxiety index and the rise in the personal anxiety index, which was observed initially after joining the ranks of the police of the Republic of Armenia, may indicate a development of professional activity that is accompanied by changes in the influence of the situation itself and the emotional sphere in terms of formation the policeman's personality.

**Keywords:** adaptation, police officers, psychological selection, professional factors, age, aging rate.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ АДАПТАЦИИ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ

Адамян Г.К.

*Медицинское управление полиции, лечебно-профилактический отдел, Ереван, Армения*

Профессиональная деятельность сотрудников органов внутренних дел характеризуется повышенной экстремальностью, обеспечением правопорядка в период массовых мероприятий, стихийных бедствий и чрезвычайных ситуаций.

Целью исследования явилось изучение адаптивных возможностей сотрудников полиции Республики Армения с использованием теста Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина для определения их биологического возраста и темп старения.

Основную группу составили 429 сотрудников полиции РА мужского пола с различным профессиональным стажем. Проводился тест Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина. Определяли биологический возраст (БВ) и темп старения (ТС). Контрольную группу составили 40 лица того же возраста и пола, не служившие в полиции РА.

Выявлены как достоверные изменения показателей БВ и ТС, так и отклонения; наблюдается постепенное, сначала недостоверное, а затем с ростом стажа службы значимое увеличение значения БВ; значение ТС с увеличением продолжительности стажа службы достоверно выше только в группе со стажем службы до 5 лет, начиная с 6 лет обнаруживается постепенное его снижение до  $4,2 \pm 2,37$  в группе лиц со стажем более 21 года.

Исследование реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) показывает, что во все годы проведенного исследования эти показатели достоверно не отличаются от контрольной группы, имеются выраженные тенденции, соответственно, снижения и повышения их значений. Существует некая дисфункция в психо-эмоциональной сфере сотрудников полиции РА. Наблюдаемое изначально после вступления в ряды полиции РА снижение показателя РТ и подъема показателя ЛТ свидетельствует о развитии служебной деятельности, которая сопровождается влиянием обстановки и эмоциональной сферы на формирование личности

полицейского. Выявленные посредством теста Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л. тенденции изменений в психо-эмоциональной сфере полицейских диктуют необходимость разработки мероприятий по улучшению служебных условий полицейских РА.

რეზიუმე

პოლიციის თანამშრომლების ადაპტაციის ზოგიერთი საკითხი

გ. ადამიანი

პოლიციის სამედიცინო სამმართველო, სამკურნალო-პროფილაქტიკური განყოფილება, ერევანი, სომხეთი

შინაგან საქმეთა ორგანოების თანამშრომლების პროფესიული მოღვაწეობა ხასიათდება მომატებული ექსტრემალურობით, წესრიგის დაცვის აუცილებლობით მასობრივი ღონისძიების, სტიქიური უბედურების და საგანგებო სიტუაციების დროს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის თანამშრომლების ადაპტაციური შესაძლებლობების შეფასება ჩ. სპილბერგერის და ი. ხანინის ტესტის გამოყენებით, მათი ბიოლოგიური ასაკის და დაბერების ტემპის განსაზღვრით.

ძირითადი ჯგუფი შეადგინა სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის 429 თანამშრომელმა-მამაკაცმა სხვადასხვა პროფესიული სტაჟით. მათ ჩაუტარდა ჩ. სპილბერგერის და ი. ხანინის ტესტი, განესაზღვრა ბიოლოგიური ასაკი და დაბერების ტემპი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა იგივე ასაკის და სქესის 40 პირმა, ვისაც არ უმუშავია სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციაში.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ბიოლოგიური ასაკის და დაბერების ტემპის ცალკეული მაჩვენებლის ცვლილებები არაერთგვაროვანია; ვლინდება როგორც სარწმუნო ცვლილებები, ასევე, გადახრები, რომელთაც აქვთ მხოლოდ ტენდენციის ხასიათი; აღინიშნა ბიოლოგიური ასაკის თანდათანობითი, ჯერ არასარწმუნო (პროფესიული სტაჟი – 5, ასევე, 6-10 წელი), შემდეგ კი, სტაჟის ზრდასთან ერთად - მნიშვნელოვანი მატება; დაბერების ტემპი სტაჟის ხანგრძლივობის მატებასთან ერთად სარწმუნოდ მაღალია მხოლოდ 5 წლამდე სტაჟის მქონე ჯგუფში, 6 წლიდან კი თანდათანობით მცირდება და 21 და მეტი წლის სტაჟის მქონე პირებში აღწევს  $4,2 \pm 2,37$ -ს.

რეაქტიული და პიროვნული შფოთვის კვლევამ აჩვენა, რომ კვლევის თითოეული წლის განმავლობაში ეს მაჩვენებლები საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება; აღინიშნა მათი მნიშვნელობების, შესაბამისად, კლების და მომატების ტენდენციები. სახეზეა სომხეთის რესპუბლიკის პოლიციის მუშაკების ფსიქოემოციური სფეროს ერთგვარი დისფუნქცია.

თავდაპირველად, პოლიციის რიგებში გაერთიანების შემდეგ განვითარებული რეაქტიული შფოთვის მაჩვენებლის კლება და პიროვნული შფოთვის მაჩვენებლის მატება მიუთითებს სამსახურებრივი საქმიანობის იმგვარ განვითარებაზე, რომელსაც თან სდევს საკუთრივ გარემოს და ემოციური სფეროს გავლენის ცვლილებები პოლიციელის პიროვნების ფორმირების თვალსაზრისით.

## ФОРМИРОВАНИЕ ПРАВОВОЙ БАЗЫ ДЛЯ УРЕГУЛИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СФЕРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ЕЁ ОБЩИХ ПРИНЦИПОВ

<sup>1</sup>Теремецкий В.И., <sup>2</sup>Ковальчук А.Ю., <sup>3</sup>Федоренко Т.В., <sup>3</sup>Орловская И.Г., <sup>3</sup>Слюсар К.С.

<sup>1</sup>Тернопольский национальный экономический университет; <sup>2</sup>Университет менеджмента образования НАПН Украины;  
<sup>3</sup>Открытый международный университет развития человека «Украина», Киев, Украина

Проблема распределения донорских органов актуальна во всем мире и существует как проблема дефицита донорских органов. Практика свидетельствует о том, что спрос на органы и ткани для трансплантации превышает предложение, которое не может быть удовлетворено органами и тканями живых лиц. Ряд авторов выход из создавшегося положения видят в политике государства, направленной на поощрение донорства органов. Они указывают на необходимость разработки такой политики, которая приведет к повышению уровня донорства и сокращению увеличивающегося разрыва между спросом и предложением органов [11]. Альтернативным выходом из этого положения является создание искусственных органов и тканей. Однако и в этом случае возникает комплекс проблем, связанных с правовым режимом их оборота. Залогом эффективности правового регулирования этой проблемы является разработка междисциплинарными специалистами и экспертами в области медицины, биологии, права и биоэтики соответствующего законодательства [12].

Организационно-правового характера трансплантации в Украине особенно актуальными стали после обострения военного конфликта на востоке страны. В результате военных действий появилось большое количество раненых и покалеченных людей, которым требовалась срочная помощь, в том числе и трансплантация различных органов. Нехватка органов для трансплантации стала одной из важнейших проблем здравоохранения в Украине.

Создавшаяся ситуация поставила на повестку дня срочный пересмотр существующих правовых норм, устанавливающих порядок трансплантации органов и анатомических материалов. Массовые увечья и смертность способствовали распространению незаконной деятельности «черных трансплантологов», нарушающей основополагающие права человека на свободу и личную неприкосновенность (ст. 29 Конституции Украины) [1]. Создавшаяся ситуация ставит перед необходимостью формирования правовой базы для урегулирования различных видов взаимоотношений в сфере трансплантологии и ее общих принципов. Для решения этой проблемы следует исходить из декларируемых основополагающих принципов государства, закрепленных в Конституции Украины: человек, его жизнь и здоровье, честь и достоинство, неприкосновенность и безопасность в Украине является наивысшей социальной ценностью. Утверждение и обеспечение прав и свобод человека является главной обязанностью государства [1]. Исходя из этого, организационно-правовое обеспечение деятельности в сфере трансплантологии не должно противоречить общим принципам функционирования государства и правам человека.

Характерной особенностью трансплантации являются соразмерность интересов двух людей – донора и реципиента [1]. Рассматривается три теории соразмерности: 1) соразмерность права и необходимости (трансплантация от живого донора реципиенту); 2) соразмерность права и права (перекрестное донорство – обмен живыми иммунологически совместимыми донорами между реципиентами); 3)

соразмерность интересов (в случае пересадки органов от донора-трупа, в данном случае интересы близких родственников, к реципиенту).

Следует отметить, что донорские органы и анатомические материалы изымаются от живого человека или донора-трупа с единственной целью для спасения жизни другого человека. Поэтому правовое обеспечение трансплантации, как специального метода лечения, заключающегося в пересадке анатомического материала человека (от донора реципиенту) и направленного на восстановление его здоровья, необходимо осуществлять с учетом прав и интересов обеих сторон в каждом конкретном случае. Следовательно, формирование общих принципов трансплантологии должно основываться на нормах Конституции Украины и происходить с учетом естественных потребностей людей. Причиной необходимости проведения исследования стали массовые обращения граждан в правоохранительные органы и МОЗ Украины относительно незаконной деятельности, связанной с трансплантацией, а также необходимости государственного обеспечения трансплантации, в частности органами здравоохранения.

Целью исследования явилось определить организационно-правовых основ трансплантации с учетом ее социальной роли и разработать пути совершенствования правового обеспечения донора и реципиента на жизнь и медицинскую помощь.

**Материал и методы.** Исследование проводилось в 2015-2016 гг. при участии 100 лиц различного возраста. Методологическую основу научного исследования составили общенаучные и специальные методы познания, избранные с учетом цели: метод интервьюирования, аналитический и исторический методы, системно-функциональный анализ, сравнительно-правовой метод. Посредством исторического метода проанализирована ретроспектива правового обеспечения трансплантации, выявлены ошибки (недостатки) и установлены достижения как в теории, так и в деятельности медицинских учреждений в сфере трансплантации. Системно-функциональный анализ позволяет охарактеризовать трансплантацию, как целостную систему и её составляющие. С помощью сравнительно-правового метода проанализированы международные правовые акты по вопросам организации и проведения трансплантации с целью формулирования предложений по усовершенствованию украинского законодательства.

**Результаты и их обсуждение.** Кроме проведенного исследования правового обеспечения трансплантации в Украине, необходимо выделить результаты проведенного в 2018 году общественным объединением «Громадське» социологического исследования проблемы трансплантологии в Украине, выявившего тот факт, что «...более 5 тысяч украинских пациентов ежегодно требуют трансплантации, а среднее количество пересадок, проводимых в Украине – 130» [2]. Эти убедительные и красноречивые цифры указывают на необходимость реформации трансплантологии как отрасли здравоохранения.



Организация и проведение операций по трансплантации законом четко не определены. На сегодняшний день в Украине действует лишь пять центров трансплантации, в которых выполняются операции по трансплантации почек, печени и сердца (последняя операция по пересадке сердца выполнена в 2011 году). В Украине преобладает трансплантация от живого родственного донора, а трансплантация от донора-трупа в последние годы почти не практикуется. Так, в 2016 году проведено только две операции по пересадке почки от трупного донора. В странах с хорошо развитой системой трансплантации на 1 млн. населения приходится 14-39 трупных доноров, тогда как в Украине в 2016 году эта цифра составила 0,2 на 1 млн. населения. Такое незначительное количество трансплантаций в 44 млн. стране – плохой показатель [3]. На данном примере четко видна несоразмерность необходимости и возможностей, недостаточность обеспечения законодательного поля трансплантации.

Следует отметить, что в международной практике широко и эффективно используется метод трансплантации и протезирования, в основном, благодаря тому, что законами и международными конвенциями расширен круг принципов, обеспечивающих социальную функцию трансплантации.

В Конституции Украины закреплен ряд обязательств государства по отношению к гражданам, одним из которых является обеспечение охраны здоровья, медицинская помощь. В ч. 1 ст. 49 Конституции Украины декларируется право каждого на охрану здоровья, медицинскую помощь и медицинское страхование [1]. Положения чч. 2 и 3 ст. 49 Конституции Украины содержат механизм реализации указанного права, а именно: «охрана здоровья обеспечивается государственным финансированием соответствующих социально-экономических, медико-санитарных и оздоровительно-профилактических программ. Государство создает условия для эффективного и доступного для всех граждан медицинского обслуживания. В государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения медицинская помощь предоставляется бесплатно; существующая сеть таких учреждений не может быть сокращена. Государство способствует развитию лечебных учреждений всех форм собственности» [1]. Иными словами, если рассмотреть трансплантацию, как вид медицинской помощи, государство берет на себя обязанность по ее обеспечению на высоком социальном уровне. Следует отметить, что это скорее декларация. Украина 26 июня 2006 года подписала Конвенцию о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины, Конвенцию о правах человека и биомедицине, которая предусматривает получение согласия и запрещает изъятие органов, если умерший при жизни возражал против этого. Хотя в ст. 8 Конвенции указано: «Если в силу чрезвычайной ситуации надлежащее согласие соответствующего лица получить невозможно, любое вмешательство, необходимое для улучшения состояния его здоровья, может быть осуществлено немедленно» [4].

В Законе Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку» от 17 мая 2018 года № 2427-VIII (далее – Закон Украины № 2427-VIII) определены основные принципы применения трансплантации: добровольность; гуманность; анонимность; предоставление донорских органов потенциальным реципиентам по медицинским показаниям; бесплатность (кроме гемопоэтических стволовых клеток), соблюдение очередности (кроме семейного и перекрестного донорства), достойное отношение к телу человека в случае посмертного донорства [5].

Любому человеку, столкнувшемуся с особенностями организации трансплантации в Украине, становится ясным, что Закон Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку» является типовым и не носит социальной функции. Такой вывод можно сделать хотя бы потому, что указанным Законом не определены кратчайшие сроки проведения операции по трансплантации. В некоторых случаях реципиенту необходимы донорские органы в кратчайшие сроки для сохранения жизни, а условия, прописанные в Законе Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку» растягивают этот процесс на годы и соответственно лишают человека даже надежды на жизнь. Следует отметить, что законодательно предусмотрены посмертные права донора и частично проигнорированы права живого реципиента.

Принимая такой Закон, законодатель необходимо исходить из природных потребностей человека. Значительный отток бюджетных средств на лечение, операции, которые необходимо проводить за границей, связан исключительно с тем, что в Украине не создано правовое поле для обеспечения права человека на жизнь, в том числе на медицинскую помощь.

Проанализируем международно-правовые акты, в которых закреплены принципы трансплантации: Резолюция Комитета министров Совета Европы «О приведении в соответствие законодательства государств-участников в вопросах изъятия, пересадки и трансплантации материалов организма человека» (11.10.1978 г.), Положение о торговле живыми органами, утвержденное тридцать седьмой Всемирной медицинской ассамблеей в г. Брюсселе (Бельгия, октябрь 1985 г.). Декларация о трансплантации человеческих органов, принятая тридцать девятой Всемирной Медицинской Ассамблеей в г. Мадриде (Испания, октябрь 1987 г.) закрепляет основные принципы: «Состояние здоровья пациента – главная забота врача в любой ситуации. Этот принцип должен соблюдаться и при проведении всех процедур, связанных с пересадкой органов от одного человека другому. Как донор, так и реципиент являются пациентами и их права необходимо соблюдать. Ни один врач не может взять на себя ответственность за проведение операции по пересадке органа до тех пор, пока не будет обеспечено соблюдение прав и донора и реципиента. Снижение стандартов в оказании медицинской помощи потенциальному донору не имеет никаких оправданий. Уровень оказываемой медицинской помощи не может зависеть от того, будет ли пациент донором или нет. В случае проведения экспериментальной трансплантации человеку органов животных или искусственных органов необходимо следовать Хельсинкской Декларации ВМА, содержащей рекомендации для врачей, участвующих в медико-биологических исследованиях на человеке. Необходимо полное всестороннее обсуждение предполагаемых процедур с донором и реципиентом, либо с их родственниками или законными представителями. При этом врач должен соблюсти объективность, сообщить об ожидаемом риске и возможных альтернативных методах лечения. Подаваемые больному надежды не должны противоречить реалиям. Желание врача послужить интересам науки должно быть вторичным, а интересы пациента – первичными. Необходимо получить информированное, добровольное и осознанное согласие донора и реципиента, а в случаях, когда это невозможно, то членов их семей или законных представителей» [6].

Такие международные акты, как: Положение о трансплан-

тации фетальных тканей, утвержденное 41-й Всемирной Медицинской Ассамблеей в г. Гонконге (сентябрь 1989 г.), Резолюция об отношении врачей к проблеме трансплантации человеческих органов, принятая 46-й Всемирной Медицинской Ассамблеей в г. Стокгольме (Швеция, сентябрь 1994 г.), а также Хельсинская декларация «Рекомендации для врачей, проводящих биомедицинские исследования на человеке», принятая 18-й Всемирной медицинской ассамблеей в г. Хельсинки (Финляндия, июнь 1964 г.), Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине (г. Овьедо, 4 апрель 1997 г.) выделяют основные принципы трансплантации, относя к ним: запрет торговли человеческими органами; необходимость защиты прав донора и реципиента; независимость объема медицинской помощи от того, является ли пациент потенциальным донором или нет; необходимость констатации смерти донора минимум двумя независимыми врачами, не принимающими участия в проведении трансплантации. Такие принципы следует применять вместе с принципами Женевской декларации ВМА, которая связывает врача обязательством: «Здоровье моего пациента будет основной моей заботой», а Международный кодекс медицинской этики провозглашает, что «Предоставляя медицинскую помощь, врачу надлежит действовать исключительно в интересах пациента, медицинское вмешательство может осуществляться лишь после того, как соответствующее лицо даст на это свое добровольное информированное согласие. Это лицо заранее получает соответствующую информацию о цели и характере вмешательства, а также о его последствиях и рисках. Это лицо может в любой момент беспрепятственно отозвать свое согласие» [7]. И это только малая доля принципов, на которых построена как единичная операция по трансплантации, так и культура взаимоотношений врача и пациента в целом.

На 63-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2010 года приняты «Руководящие принципы Всемирной организации здравоохранения по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов». Эти принципы должны были быть учтены при разработке Закона № 2427-VIII. Так, принцип 10 указанной Резолюции гласит: «Высококачественные, безопасные и эффективные процедуры представляют наиважнейшее значение как для доноров, так и для реципиентов. Как в отношении живого донора, так и реципиента следует проводить оценку отдаленных последствий изъятия клеток, тканей и органов и их трансплантации, с тем, чтобы документировать пользу и вред. Следует поддерживать и оптимизировать на постоянной основе уровень безопасности, эффективности и качества человеческих клеток, тканей и органов для трансплантации, которые являются медицинской продукцией столь исключительного характера. Для этого необходимо использовать системы обеспечения качества, включая такие аспекты, как отслеживаемость и бдительность, с сообщением о неблагоприятных событиях и реакциях как в отношении человеческого материала, используемого внутри страны, так и в отношении экспортируемой продукции» [8]. Такой принцип закладывает правовую основу доверительных взаимоотношений врача, донора и реципиента. Однако такой подход, к сожалению, не нашел своего закрепления в Законе № 2427-VIII.

Следует отметить, что около 50 стран мира в разное время приняли законы о трансплантации. В 64% стран, где проводят трансплантацию, существует презумпция несогласия на

посмертное донорство, в то время как в большинстве европейских стран – наоборот – действует презумпция согласия. При этом уровень культуры граждан таков, что донор осознает данное им согласие и понимает всю ответственность за принятое решение, направленное на спасение жизни другого человека. К сожалению, в Украине не формируется культура спасения жизни других людей, именно поэтому законом предусматривается целая система контроля над донорством и трансплантациями. Как отмечалось выше, только 5 медицинских учреждений имеют право проводить операции по трансплантации, что свидетельствует о недостаточности материально-технической базы, существующей в Украине. При этом Инструкция по изъятию органов у донора-трупа указывает на то, что изъятие донорских органов для трансплантации осуществляется только в государственных и коммунальных учреждениях здравоохранения и государственных научных учреждениях (далее – учреждения здравоохранения) согласно перечня, утвержденного Кабинетом министров Украины [9].

Такие ограничения значительно вредят прогрессивным тенденциям в системе здравоохранения, делают невозможным привлечение инвестиций и развитие отрасли трансплантологии. Возникает вопрос: почему только государственные медицинские учреждения? В Европе, Израиле такие операции достаточно успешно проводят частные клиники. Примечательно то, что в некоторых случаях бюджетные деньги Украины тратятся на частные клиники других стран, хотя более эффективным было бы использовать их на модернизацию украинских больниц, в том числе и на дотацию частным медицинским клиникам, тем самым способствуя развитию отечественной медицины.

Украинский законодатель постоянно декларирует демократические, социальные принципы обеспечения прав человека. Однако в принимаемом новом законодательстве порой ограничиваются провозглашенные права. Так, недопустимой является формулировка одной из функций центрального органа исполнительной власти: ст. 9 «...определяет потребности населения в применении трансплантации и лекарственных средствах для иммуносупрессивной терапии» [2].

Медицинские учреждения могут заниматься трансплантацией органов или только тканей. Кроме пересадки органов медицинские учреждения могут проводить отдельно взятые медицинские манипуляции, связанные с изъятием органов живых доноров, анатомических материалов у умерших доноров, хранением и перевозкой анатомических материалов человека; изготовлением биоимплантантов. Такие манипуляции имеют техническую возможность проводить не только государственные, но и частные клиники, обладающие достаточным оборудованием, высококвалифицированным персоналом. Следовательно, такое право необходимо предусмотреть в законе и, таким образом, расширить возможности лиц, которым необходимы операции по трансплантации.

Обеспечение прав и свобод человека в сфере трансплантации органов и тканей является достаточно весомым и значимым. В Украине ежегодно констатируется возрастающий дефицит донорских органов, отсутствует единый лист ожидания, законодательство четко не определяет проблемные вопросы данной сферы. При этом каждый человек имеет право на признание и обеспечение его прав в соответствии с законом другими лицами или организациями.

Проанализировав современное состояние организации и

правового обеспечения трансплантации в Украине, следует заключить:

Законодательная база, которая регулирует взаимоотношения в сфере трансплантологии в некоторых случаях создает предпосылки совершения преступлений. Такие факты известны и мировому медицинскому сообществу. Об этом было заявлено на 41-й Всемирной Медицинской ассамблее в Гонконге (сентябрь 1989 г.). Перспективы трансплантации эмбриональной ткани (далее – ТЭТ) для лечения таких заболеваний, как диабет и болезнь Паркинсона, вновь актуализировали вопросы этики эмбриологических исследований. В 70-е годы дискутировалась этичность вторжения в живую ткань эмбриона и разработки новых способов пренатальной диагностики, например фетоскопии. ТЭТ после непроизвольного или преднамеренного аборта напоминает использование трупных тканей и органов; этическое отличие в возможности влияния трансплантологических соображений на принятие решения об искусственном прерывании беременности. В 1989 году число ТЭТ людям пока было невелико, однако уже заявлено о широких перспективах клинических исследований по ряду заболеваний: «если клинические исследования докажут, что ТЭТ обеспечивает длительное снижение эндокринного дефицита, можно ожидать увеличения спроса на зародышевую ткань. Еще 30 лет назад высказана озабоченность, что увеличение спроса на ТЭТ может повлиять на принятие женщиной решения о прерывании беременности: некоторые женщины могут пожелать забеременеть с единственной целью – сделать аборт и передать зародышевую ткань родственнику или продать ее. Противники такой возможности требуют: (а) запрещения ТЭТ конкретному лицу, (б) запрещения продажи зародышевой ткани, (с) получения согласия на использование ткани зародыша для целей ТЭТ после принятия женщиной решения об аборте. Решение о прерывании беременности может приниматься женщиной и под влиянием врача. Следовательно, необходимо принять меры к тому, чтобы решения, связанные с ТЭТ, не влияли на технику проведения аборта и сроки процедуры. Во избежание конфликта интересов, врачи и другой медперсонал, участвующие в прерывании беременности, не должны получать прямой или косвенной выгоды от использования тканей, получаемых в результате аборта. Изъятие и консервирование ткани, предназначенной для дальнейшего использования, не должно быть приоритетом при проведении аборта. Поэтому врачи, проводящие трансплантацию, не должны оказывать влияния на тех, кто делает аборт, и не могут самостоятельно принимать участие в прерывании беременности. Существует потенциальная возможность обогащения лиц, занятых в получении, хранении, исследовании, подготовке и доставке зародышевой ткани. Создание механизмов, исключающих такие возможности, позволит снизить прямое и косвенное влияние на женщину при получении согласия на использование abortивного материала» [10]. Таким образом, частично создаются условия для преднамеренного лишения жизни человека, чтобы изъять из него органы и ткани, необходимые для трансплантации другому лицу, нуждающемуся в этом. В Законе Украины «О применении трансплантации анатомических материалов человеку» содержится определение понятия потенциального донора как умершего лица, относительно которого существуют медицинские предпосылки (отсутствие болезней или состояний, делающих невозможным изъятие анатомических материалов человека) для извлечения анатомических материалов, но не получено трансплант-коорди-

натором в установленном Законом порядке сведений о возможности изъятия анатомических материалов из его тела для трансплантации [5]. Следовательно, каждый здоровый человек фактически является потенциальным донором. В «правовом поле» данный принцип определяется как «принцип согласия».

**Выводы.** Изучение международных стандартов, отечественного законодательства, регулирующего проведение трансплантации и анализ врачебную практику в Украине позволяет сделать выводы о необходимости дополнения принципов проведения трансплантации, как предпосылки спасения жизни другому лицу, и формирования законодательства, исходя из потребностей человека. Такой подход существенно изменит современную ситуацию в сфере оказания медицинских услуг по трансплантации. Благодаря трансплантации необходимых органов возможно дать шанс хотя бы немного продлить жизнь человеку, которому необходима такая операция. Это существенно для реципиента. Писать отказ при жизни на забор органов или не писать – должно быть личным решением каждого человека, исходя из его уровня понимания всех рисков трансплантации.

Обязанность государства – создать соответствующее потребностям людей «правовое поле», политику и культуру взаимоотношений пациента и врача. Вопрос соразмерности жизней двух людей – один из самых значимых для государства. Выделены правовые проблемы, которые заключаются в недостаточности правового регулирования взаимоотношений в процессе трансплантации между донорами, реципиентами и медицинскими работниками. Пересмотр принципов проведения трансплантации в Украине является необходимым для предоставления упорядоченной, приемлемой структурной основы для процедур приобретения и трансплантации человеческих клеток, тканей и органов в лечебных целях с соблюдением этических принципов. Современная ситуация в системе здравоохранения указывает на тот факт, что запреты и контроль не спасают жизни людей. Необходимо на законодательном уровне предусмотреть возможность реализации прав человека на проведение операций по трансплантации, не допустив монополии государства на эти процессы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конституция Украины. Конституції України // Основні чинні кодекси і закони України / уклад. Ю.П. Слісovenko. 2-ге вид. К.: Махаон, 2003. 976 с.
2. Як працюватиме трансплантація в Україні. URL: <https://hromadske.ua/posts/transplantatsiia-v-ukraini>
3. Проблеми та перспективи розвитку системи трансплантації в Україні: що заважає рятувати тисячі українців за допомогою трансплантації? URL: <http://moz.gov.ua/article/news>
4. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине. URL: <http://hrlibrary.umn.edu/russian/euro/Rz37.html>.
5. О применении трансплантации анатомических материалов человеку. Закон Украины от 17 мая 2018 года. URL: <http://www.golos.com.ua/article/304548>.
6. Декларация о трансплантации человеческих органов: принятая тридцать девятой Всемирной Медицинской Ассамблеей (октябрь 1987 год) URL: <https://studfiles.net/preview/6330457/page:67/>.

7. Хельсинская декларация всемирной медицинской ассоциации. URL: <http://docplayer.ru/59098806-Helsinskaya-deklaraciya-vsemirnoy-medicinskoj-associacii.html>
8. Руководящие принципы всемирной организации здравоохранения по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов. Утверждены на Шестидесят третьей сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2010 г., резолюция WHA63.22. URL: [http://www.who.int/transplantation/Guiding\\_PrinciplesTransplantation\\_WHA63.22ru.pdf](http://www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22ru.pdf)
9. Інструкція щодо вилучення органів людини в донора-трупа. Затверджена Наказом міністерства охорони здоров'я України 25 вересня 2000 року № 226 URL: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/REG4919.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/REG4919.html)

10. Заявление о трансплантации эмбриональных тканей. Принято сорок первой Всемирной Медицинской ассамблеи, в Гонконге, сентябрь 1989 год. URL: <https://studfiles.net/preview/6330457/page:68/>
11. Chatterjee P, Venkataramani AS, Vijayan A, Wellen JR, Martin EG. The Effect of State Policies on Organ Donation and Transplantation in the United States // JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1323-9.
12. Sovgyria O. Legal regulation of transplantology at the present stage: Ukrainian issue and experience of foreign states // Georgian Med News. 2018 Mar;(276):153-160.

## SUMMARY

### THE LEGAL FRAMEWORK FOR THE RESOLUTION OF THE VARIOUS TYPES OF RELATIONSHIPS IN THE FIELD OF TRANSPLANTATION AND ITS GENERAL PRINCIPLES

<sup>1</sup>Teremetsky V., <sup>2</sup>Kovalchuk A., <sup>3</sup>Fedorenko T., <sup>3</sup>Orlovska I., <sup>3</sup>Sliusar K.

<sup>1</sup>Ternopil National Economic University; <sup>2</sup>University of educational management National Academy, Kyiv;  
<sup>3</sup>Open International University of Human Development "Ukraine", Kyiv, Ukraine

The objective of the article is to study the main organizational and legal problems of carrying out transplantation of organs and anatomical materials in Ukraine. To achieve this objective, the author has formulated the methodological complex, which included both general scientific methods and special methods of cognition. The application of the historical method made it possible to analyze the retrospective of legal provision of transplantation, to find out the errors (shortcomings) and to establish achievements both in theory and in the activities of medical institutions in the field of transplantation. Systemic and functional analysis allowed us to characterize transplantation as the comprehensive system and its components. By using the comparative and legal method, the author has analyzed international legal acts on the organization and conduction of transplantation in order to formulate propositions for the improvement of Ukrainian legislation.

The author in the course of the research has highlighted legal problems that lie in the lack of legal regulation of mutual relations in the process of transplantation between donors, recipients and health care professionals. The author has stressed on the need to revise the principles of conducting transplantation in Ukraine, which is necessary to provide an orderly, acceptable structural basis for the procedures of the acquisition and transplantation of human cells, tissues and organs for therapeutic purposes in compliance with ethical principles. The current situation in the health care system directly indicates the fact that prohibitions and control do not save lives of people. It is necessary to stipulate by the law the possibility of realizing human rights under the condition of inadmissibility of the state's monopoly on transplantation surgeries.

**Keywords:** healthcare, transplantation, donor, recipient, patient rights, donor rights, interests of a recipient.

## РЕЗЮМЕ

### ФОРМИРОВАНИЕ ПРАВОВОЙ БАЗЫ ДЛЯ УРЕГУЛИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СФЕРЕ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ЕЁ ОБЩИХ ПРИНЦИПОВ

<sup>1</sup>Теремецкий В.И., <sup>2</sup>Ковальчук А.Ю., <sup>3</sup>Федоренко Т.В., <sup>3</sup>Орловская И.Г., <sup>3</sup>Слюсар К.С.

<sup>1</sup>Тернопольский национальный экономический университет; <sup>2</sup>Университет менеджмента образования НАПН Украины;  
<sup>3</sup>Открытый международный университет развития человека «Украина», Киев, Украина

Целью статьи является изучение основных организационно-правовых проблем проведения трансплантации органов и анатомических материалов в Украине. Для достижения поставленной цели сформулирован методологический комплекс, который включал в себя как общенаучные методы, так и специальные методы познания. Применение исторического метода позволило проанализировать ретроспективу правового обеспечения трансплантации, обнаружить ошибки (недостатки) и установить достижения как в теории, так и в деятельности медицинских учреждений в сфере трансплантации. Системно-функциональный анализ позволил охарактеризовать трансплантацию как целостную систему и её составляющие. С помощью сравнительно-правового

метода проанализированы международные правовые акты по вопросам организации и проведения трансплантации с целью формулирования предложений по усовершенствованию украинского законодательства.

В ходе исследования выделены правовые проблемы, которые заключаются в недостаточности правового регулирования взаимоотношений в процессе трансплантации между донорами, реципиентами и медицинскими работниками. Пересмотр принципов проведения трансплантации в Украине является необходимым для предоставления упорядоченной, приемлемой структурной основы для процедур приобретения и трансплантации человеческих клеток, тканей и органов в лечебных целях с соблюдением этических



принципов. Современная ситуация в системе здравоохранения указывает на тот факт, что запреты и контроль не спасают жизни людей. Необходимо на законодательном уровне предусмотреть возможность реализации прав человека на проведение операций по трансплантации, не допустив монополии государства на эти процессы.

### რეზიუმე

უკრაინაში ადამიანის ორგანოებისა და ანატომიური მასალების გადანერგვის საორგანიზაციო-სამართლებრივი ასპექტი

<sup>1</sup>გ. ტერემეცკი, <sup>2</sup>ა. კოვალჩუკი, <sup>3</sup>ტ. ფედორენკო,  
<sup>3</sup>ი. ორლოვსკაია, <sup>3</sup>კ. სლუსარი

<sup>1</sup>ტერნოპოლის ეროვნული ეკონომიკური უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>განათლების მენეჯმენტის უნივერსიტეტი; <sup>3</sup>ადამიანის განვითარების ღია საერთაშორისო უნივერსიტეტი “უკრაინა”, კიევი, უკრაინა

სტატიის მიზანია უკრაინაში ორგანოებისა და ანატომიური მასალების გადანერგვის ძირითადი საორგანიზაციო-სამართლებრივი პრობლემების შესწავლა. დასახული მიზნის მისაღწევად ჩამოყალიბდა მეთოდოლოგიური კომპლექსი, რომელიც მოიცავდა როგორც ზოგად სამეცნიერო მეთოდებს, ისე შემეცნების სპეციალურ მეთოდებს. ისტორიული მეთოდის

გამოყენებამ მოგვცა გადანერგვის სამართლებრივი უზრუნველყოფის რეტროსპექტივის ანალიზის, შეცდომების (ნაკლოვანებების) აღმოჩენის და მიღწევების დადგენის შესაძლებლობა, როგორც თეორიაში, ისე გადანერგვის სფეროში სამედიცინო დაწესებულებების საქმიანობაში. სისტემურ-ფუნქციონალურმა ანალიზმა მოგვცა შესაძლებლობა დაგვეხასიათებინა გადანერგვა, როგორც მთლიანი სისტემა და მისი შემადგენლები. უკრაინული კანონმდებლობის დასახვეწად წინადადების ფორმულირების მიზნით, შედარებითი-სამართლებრივი მეთოდის დახმარებით მოხდა საერთაშორისო სამართლებრივი აქტების გაანალიზება ორგანიზაციისა და გადანერგვის ჩატარების საკითხებში.

კვლევის მიმდინარეობისას გამოვლინდა სამართლებრივი რეგულირების ნაკლებობის პრობლემა გადანერგვის პროცესში დონორებს, რეციპიენტებს და სამედიცინო მუშაკებს შორის. აუცილებელია გაანალიზებული იყოს გადანერგვის ჩატარების პრინციპები უკრაინაში სამკურნალო მიზნებისთვის ეთიკური პრინციპების დაცვით, წარმოდგენილი იყოს თანმიმდევრული, მისაღები სტრუქტურული საფუძველი ადამიანის უჯრედების, ქსოვილების და ორგანოების შექმნისა და გადანერგვის პროცედურებისთვის და კანონით განისაზღვროს ადამიანის უფლებების რეალიზაციის შესაძლებლობა გადანერგვის ოპერაციების ჩატარებაზე სახელმწიფოს მონოპოლიის დაუშვებლობის პირობებში.

\* \* \*