

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 5 (290) Май 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 5 (290) 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),
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

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешаши, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, 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

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),

Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),

Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),

Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,

Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze,

Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia,

Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina 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, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Kuzmenko V., Usenko A., Skums A., Gulko O., Tedoradze V. PERIOPERATIVE MULTIMODAL PROGRAM OF ENHANCED RECOVERY FOLLOWING PANCREATICODUODENECTOMY	7
Grigorova A., Grigorov S. METABOLIC, ENZYMATIC AND MINERAL MAINTENANCE OF REPARATIVE OSTEOGENESIS OF FACIAL CRANIUM INJURIES	12
Oniani B., Beselia K., Shaburishvili T., Shaburishvili N., Megreladze I. COMPARISON OF EARLY POST-OPERATIVE PERIOD OF ENDO-ACAB WITH OFF-PUMP CABG: RETROSPECTIVE STUDY CONDUCTED AT TBILISI HEART AND VASCULAR CLINIC	17
Munjishvili V., Barabadze E., Musashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. MORPHOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF OVARIAN SEROUS BORDERLINE TUMORS	20
Asanidze E., Kristesashvili J., Andguladze S. CORRELATION BETWEEN LEVELS OF HOMOCYSTEINE, ANTI-MULLERIAN HORMONE AND INSULIN RESISTANCE IN PCOS PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS	25
Khetsuriani-Millischer T., Nabi A. SOME PATHOLOGIES OF THE UMBILICAL CORD AND THEIR ROLE IN PERINATAL COMPLICATIONS (CASE REPORT)	30
Abdullaiev R., Pavlov S., Kulikova F., Sibhankulov A., Medvediev M., Larionova I., Aleksenko O. ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF CERVICAL CHANGES WITH DIFFERENT LOCALIZATION OF THE CERVICITIS IN WOMEN WITH THE ECTOPY OF THE VAGINAL PORTION OF THE CERVIX	32
Shcheglov D., Bortnik I., Svyrydiuk O., Vyval M., Gunia D. CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION WITH PARANIDAL ANEURYSMS. CLINICAL COURSE AND OUTCOME AFTER ENDOVASCULAR EMBOLIZATION	38
Квезерели-Копадзе М.А., Мгварелидзе З.Г. СИНДРОМ ИМЕРСЛУНД-ГРЕСБЕКА - НАСЛЕДСТВЕННАЯ ФОРМА ВИТАМИН В ₁₂ –ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ	45
Слущкая Т.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Самохин И.В. СОДЕРЖАНИЕ СУБСТАНЦИИ Р, ЭНДОТЕЛИНА-1 И ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ И ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	48
Koval S., Snihurska I., Yushko K., Lytvynova O., Berezin A. PLASMA microRNA-133a LEVEL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION	52
Gotsadze M., Narsia N., Momtselidze N., Mantskava M. MONITORING OF HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION (INITIAL DATA)	59
Ivanov V., Iuzvyshyna O., Baranova O., Shchepina N., Savitska Y. GENDER DIFFERENCES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES, AND LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH AORTIC VALVE CALCIFICATION	63
Zubchenko S., Maruniak S., Yuriev S., Sharikadze O. PECULIARITIES OF MIR-146A AND MIR-155 EXPRESSION IN PATIENTS WITH ALLERGOPATHY IN COMBINATION WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN LATENT AND ACTIVE PHASES	69
Moroz L., Soni S., Dudnyk V., Zaichko N. PREDICTIVE VALUE OF SERUM IL-17A AND IP-10 FOR EVALUATION OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH HBV/HIV CO-INFECTION	73
Kozishkurt O., Babienko V., Golubyatnikov M., Amvrosieva T., Maksymenko Yu., Savchuk A. MODERN ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ACUTE GASTROENTEROCOLITIS IN THE SOUTHERN UKRAINE	77

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N. DEVELOPMENT AND ADAPTATION OF DIETARY ASSESSMENT TOOLS FOR ELDERLY IN GEORGIA.....	85
Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N. DIRECT MEASURED AND ALTERNATIVE ANTHROPOMETRIC INDICES IN GEORGIAN HEALTHY ELDERLY POPULATION: RELIABILITY/VALIDITY OF ASSESMENT TOOLS	89
Алгазина Т.О., Туир Г.З., Пшембаева С.А., Джетписбаева З.С., Батпенова Г.Р. РОЛЬ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА И АКНЕ.....	96
Азарян Х.Г. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ СДВИГОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЖИ ЛИЦА У ЖЕНЩИН С III СТЕПЕНЬЮ ФОТОСТАРЕНИЯ.....	100
Бодня Е.И., Марченко О.С., Шевченко Л.С., Велиева Т.А., Бодня И.П., Навет Т.И. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕБЕСТОИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ И ХИРУРГИЧЕСКИМ МЕТОДАМИ (МЕТОДОЛОГИЯ «СТЕР-DOWN»).....	107
Gvianishvili T., Gogiashvili L., Chkhobadze M. MOLECULAR-BIOLOGICAL THYROID PROFILE DURING AUTOIMMUNE DISEASE - HASHIMOTO AND RIEDEL'S THYROIDITIS	116
Devdariani M., Davlianidze L., Nebieridze M., Darbaidze M., Gugushvili M., Sikharulidze N., Kekoshvili T., Mitagvaria N. EFFECTS OF HIGH AND LOW DOSES OF ETHANOL, GIVEN TO RATS DURING THE PROCESS OF PREGNANCY, ON THE BEHAVIOR AND THE BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THEIR OFFSPRINGS	121
Grechanina Yu., Bugaeva E., Lisniak S., Staruseva V., Shmulich O. SUCCESSFUL REHABILITATION OF PATIENT DISABLED BY THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND THE MODIFIED EPIGENETIC STATUS (POLYMORPHISMS DRD2 2137 T/T, MTRR 66 A/G, MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C) – CASE REPORT	124
Tissen I., Kurbanov R., Hohlov K., Proshin S., Lebedev A., Bagaturiya G., Shabanov P. OX1R ANTAGONIST SB408124 ACTION AND EXTRAHYPOTHALAMIC CRF IN RATS AFTER PSYCHOTRAUMATIC EXPOSURE	127
Machavariani A., Menabde G., Zurmukhtashvili M. GUIDED REGENERATION OF JAW BONE DEFECTS WITH COMBINATION OF OSTEOPLASTIC MATERIALS AND STEM CELLS.....	131
Grdzeldze T., Menabde G., Zurmukhtashvili M. NEW METHOD OF BONE AUGMENTATION DURING DENTAL IMPLANTATION IN LAB ANIMALS	135
Chubinidze N., Abuladze N., Iavich P. DEVELOPMENT OF THE POWDER FORMULAS FOR ACNE TREATMENT	140
Rybak V., Derkach N., Korol V. MODERN ASPECTS OF SUGAR-REDUCING EFFECT OF THICK BEAN EXTRACT BASED ON A TYPE II DIABETES MODEL ON THE BACKGROUND OF OBESITY.....	144
Абламский С.Е., Романюк В.В., Симонович Д.В., Дрозд В.Г., Устищенко Е.С. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЗАЩИТЫ ПРАВ ЛИЦА, В ОТНОШЕНИИ КОТОРОГО ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНЫХ МЕР МЕДИЦИНСКОГО ХАРАКТЕРА ИЛИ РЕШАЕТСЯ ВОПРОС ОБ ИХ ПРИМЕНЕНИИ	150
Степанюк Р.Л., Щербаковский М.Г., Кикинчук В.В., Лапта С.П., Гусева В.А. ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУДЕБНОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В УГОЛОВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ УКРАИНЫ	157
Даньшин М.В., Беспалова О.И., Денисов С.Ф., Денисова Т.А., Костенко М.В. ЯТРОГЕННЫЕ ПРЕСТУПЛЕНИЯ: ВОПРОСЫ МЕТОДИКИ РАССЛЕДОВАНИЯ	163
Synytzia V., Bieliaieva O., Lysanets Yu., Kiryk T., Honcharova Ye., Vardanian A. STRUCTURAL AND SEMANTIC ANALYSIS OF COMPOSITES WITH A CHEMICAL COMPONENT IN LATIN MEDICAL TERMINOLOGY.....	170

HAYKA

PERIOPERATIVE MULTIMODAL PROGRAM OF ENHANCED RECOVERY FOLLOWING PANCREATODUODENECTOMY

Kuzmenko V., Usenko A., Skums A., Gulko O., Tedoradze V.

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology; National Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev, Ukraine

In recent decades there has been a significant decrease in mortality after pancreaticoduodenectomy PD from 25% to 1-3% [1-3]. However, the number of early postoperative complications remains at a consistently high level and reaches 29.5%-70% [3,4]. Many technical modifications to the formation of pancreaticodigestive and gastroenteroanastomosis have been proposed with PD, modern pharmacological prophylaxis of acute postoperative pancreatitis (as the main cause of PF formation), methods of nutritional support (parenteral and enteral), and components of infusion therapy. However, it did not significantly affect the frequency of general surgical and specific postoperative complications. Therefore, the need to search for new ways and technologies for perioperative treatment of patients following PD is obvious, with the aim of improving immediate and long-term results.

One of the directions of modern surgery is the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS) or fast-track surgery (FTS), which was started in 1997 by H. Kehlet on the basis of a system analysis of the pathophysiological mechanisms of postoperative complications [5]. In 2012, the ERAS organization established guidelines for the first-line management of patients with PD [6].

The aim of the research was to analyze the effectiveness of perioperative treatment regimens.

Material and methods. The study included 78 patients with diseases of the head of the pancreas and periampullary zone, which were performed by the PD from 2003 to 2017. For the purpose of comparative analysis, the patients were divided into 2 groups: 39 patients were included in group I (from January 2015 to December 2017), the perioperative treatment of which was carried out in accordance with the ERAS program, the second group - retrospectively selected 39 patients with traditional treatment from January 2003 to December 2014. In all patients, a standard PD was performed, including the intersection of the pancreas in the isthmus, cholecystectomy, the intersection of the common hepatic duct, resection of the distal part of the stomach and the first loop of small intestine, and standard lymphadenectomy: upper and lower lymph nodes of the common bile duct (12b1, 12b2, 12c), the posterior pancreaticoduodenal lymph nodes (13a, 13b), the lymph nodes of the superior mesenteric artery (14a, 14b), the anterior pancreaticoduodenal lymph nodes (17a, 17b), the lymph nodes of the anteroposterior section of the common hepatic artery (8a). The reconstructive stage consisted of development of pancreatic, hepatic and antecolic gastroenteroanastomosis on a single intestinal loop. Pancreaticojejunostomosis was formed by a double-row seam with isolated implantation of the main duct of the pancreas using a precision nodal suture with the atraumatic filament PDS 5/0 and binocular enlargement. In patients of the I group the microjejunostomy were formed, in patients of the II group two tubes were routinely performed: nasogastric and nasojejunal - for the stomach decompression and enteral feeding respectively. All operations were performed by one surgical team.

Traditional perioperative management of patients following PD includes such components: preoperative bowel preparation and fasting, a liberal regime of intraoperative infusion therapy and blood transfusion, routine installation of 3-4 abdominal drainages, decompression of the stomach with a nasogastric tube up to 5 days, stay in the intensive care unit (ICU) for at least 3 days, routine parenteral nutrition and enteral through the nasointestinal tube, restoration of oral nutrition on the 4-5 PoD, the antibioticotherapy for 7-10 days, the use of narcotic analgesics.

In Shalimov institution of surgery and transplantology ERAS program was implemented in practice from January 2015.

Preoperative management of patients under the ERAS includes: informing the patient, clear fluids and carbohydrate until 2-3 h and eating until 6 h before surgery, no bowel preparation. The main aspects of the program in the intraoperative period are the use of general anesthesia with epidural analgesia, infusion therapy in zero balance with crystalloids (4 ml/kg/h), hemotransfusion with a hemoglobin index below 80 g/l, installation of abdominal drainage in dependence from the risk of PF formation according to the the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPF) classification, antibiotic prophylaxis with the antibiotic cephalosporin of the II generation 30-60 minutes before the operation and again after 4-6 hours. During 18-24 hours patients were transferred from the ICU and mobilized. Nasogastric tube was removed after X-ray control of the passage from the stomach. Oral nutrition started on 1 PoD. The volume of liquid food on 1 PoD was 250 ml, on 2 PoD- up to 500 ml, on 3 PoD- up to 1 liter. The patients began taking solid food on 4 PoD. Infusion therapy with crystalloids was carried out in the zero-balance regime and stopped on 4 PoD. Determination of the concentration of drainage amylase was carried out on 1 PoD and 3 PoD. Drainages were removed on 4-6 PoD in case the absence of secretions. Thromboprophylaxis consisted in the application of compression of the lower extremities by elastic knitwear and the induction of low-molecular heparin drugs. Somatostatin analogues were used only at high risk of PF formation for 3 days. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and insufflation of lidocaine in epidural catheter were used for analgesia.

The rate and nature of postoperative complications, time of restoration of oral nutrition, and LOS were studied. The classification of Clavien-Dindo was used in the analysis of postoperative complications. DGE, PF were defined in accordance with the definitions of ISGPF.

Statistical analysis of the data was carried out with program support STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 (StatSoft Inc) and additionally using SPSS 21 (SPSS Inc., USA). The level of statistical significance for testing statistical hypotheses was adopted at the level of 5%. The median for the quantitative indices in the isolated groups was checked by a nonparametric Mann-Whitney criteria. Postoperative complications in patient groups were analyzed using the Kaplan-Meier method and the Cox-Fisher test.

Results and their discussion. In Shalimov Institution of Surgery and Transplantology from 2003 to 2017 PD was per-

formed in 78 patients for malignant and benign diseases of the pancreas head and periampullary zone. No difference was found between the two groups regarding the disease, sex, age, BMI, p-POSSUM risk assessment of postoperative complications, the operation time (Table 1, 2).

The volume of intraoperative infusion therapy in I group was less than in II (2100 ml 95% CI: [1988, 2300] vs. 3300 ml 95% CI: [3100, 3500]; $p < 0.05$). Intraoperative blood transfusion in I group was performed in 1 (3.2%) case, in II - 27 (69.2%), with comparable blood loss [400 ml 95% CI: [450; 500] vs 450 ml of 95% CI: [400; 600] ($p = 0.73$). All patients of I group were transferred from ICU and mobilized on 1 PoD, and patients of the II group - on 3-5 PoD. In 28 (71.8%) patients of I group the nasogastric tube was removed on the 1 PoD, and in II group - on 6 PoD. Reinsertion of nasogastric tube was in 2 (5.1%) patients with DGE. In 26 (66.7%) patients of the I group, the restoration of oral nutrition was carried out in accordance with the ERAS, in 7 (17.9%) patients with a delay of 2-4 days. Thus, 84.6% patients of I group did not require the use of other nutritional support methods. In 6 patients of the I group, there was a need for enteral feeding, which was carried out through a microjejunostomy in period from 1 to 19 days. All patients of II group

routinely used parenteral nutrition from the 1 PoD and tubeed enteral nutrition from the 2 PoD, and oral nutrition was started on 4-6 PoD.

There is no mortality in groups. Morbidity rate was higher in patients of II group (10 (25.6%) vs 18 (46.2%), $p = 0.029$). (Table 3).

Specific and nonspecific complications were observed: 13 (33.3%) cases in I group, 28 (71.8%) cases in II. The combination of two or more complications was noted in 2 patients of the I group and in 7 patients of the II group (Table 4).

The incidence of DGE in I group was less than in II - 15.4% (6 patients) vs 35.9% (14 patients) ($p=0.0098$). DGE grade A occurred in 2 (33.3%) patients of I group vs 7 (50.0%) patients in II, grade B in 3 (50.0%) patients of I group vs 3 (24.4%) in II, grade C in 1 (16.7%) vs 4 (28.6%) patients, respectively. The rate of PF formation was comparable in patients of both groups - 10.3% (4 patients) vs 12.8% (5 patients), ($p=0.36$). PF grade B appeared in 3 (75.0%) patients of I group and in 4 (80.0%) in II, grade C- in 1 (25.0%) of I group vs 1 (20.0%) in II. Patients of I group registered a lower incidence of surgical wound infections compared to II group (5.1% (2 patients) vs 17.9% (7 patients) ($p=0.031$).

Table 1. Characteristics of diagnosis

Diagnosis	Number of patients				P value
	Group I		Group II		
	n	%	n	%	
Pancreatic cancer	13	33,3	14	35,9	1,0
Ampullary carcinoma	10	25,6	12	30,8	0,80
Cholangiocarcinoma	5	12,8	5	12,8	1
Neuroendocrine tumor	4	10,3	2	5,1	0,67
Cystadenoma	3	7,7	3	7,7	1,0
Duodenal limphoma	1	2,6	-	-	1,0
Chronic pancreatitis (with duodenal stenosis and biliary hypertension)	3	7,7	3	7,7	1,0
Total	39	100,0	39	100,0	

Table 2. Characteristics of the enrolled patients

Variables	Groups		p value
	I (n=39)	II (n=39)	
Sex, male/female	19/20	18/21	0,95
Age, y (median)	57,0	55,0	0,98
BMI, (kg/m2) (median)	24,5	26,0	0,11
Postoperative complications p-POSSUM (median)	24,2	27,3	0,32
Operation time, h (median)	6,35	6,50	0,80

Table 3. Characteristics of complications according to Clavien-Dindo classification

Complications	Groups			
	I(n=39)		II(n=39)	
	n	%	n	%
Grade I	0	0	1	2,6
Grade II-III	10	25,6	17	43,6
Total	10	25,6	18	46,2

Table 4. Characteristics of postoperative complications

Complications	Number of complications				P value
	Group I		Group II		
	n	%	n	%	
Delayed gastric emptying	6	15,4	14	35,9	0,0098
Pancreatic fistula	4	10,2	5	12,8	0,36
Bleeding from a. gastroduodenalis	1	2,5	1	2,6	1
Surgical wound infection	2	5,1	7	17,9	0,031
Perforation of the transverse colon	-	-	1	2,6	-
Total	13	33,3	28	71,8	-

The LoS in I group was significantly less than in II (14 days, 95% CI: [13, 17] vs. 18 days, 95% CI: [16, 18]; $p = 0.012$) (Fig.t). The majority of patients of I group for clinical status could be discharged on 7 PoD, the terms of their hospitalization were extended for not medical reasons.

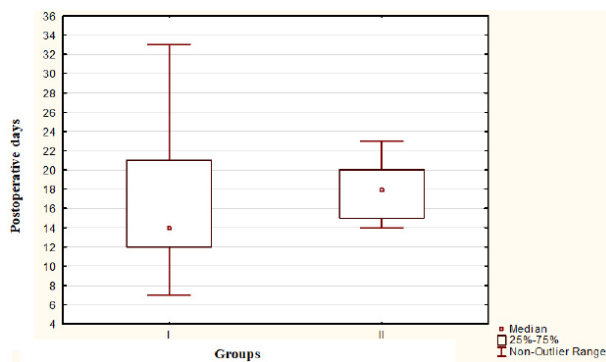


Fig. The average LOS of patients in groups

Despite the improvement of mortality, morbidity rate after PD remains high, reaching 29.5 - 70% [1-4]. One of the modern directions of perioperative management of patients is the ERAS program or FTS, the purpose of which is the enhanced recovery of patients by reducing the number of complications. ERAS program in recent years has been widely disseminated due to the successful results of its implementation. Zhibo H. et al. conducted meta-analysis of 16 studies that showed a significant reduction of postoperative stay and morbidity, including PF and DGE, in ERAS studies following PD [7]. In meta-analysis of 14 non-randomized comparative studies of 1,409 patients treated in accordance with ERAS and 1310 patients in the control group Xiong J. et al. demonstrated reduced rates of postoperative complications, DGE and shorter LoS [8]. Kobayashi S. et al. indicated a significant reduction in the incidence of surgical wound infections in ERAS group comparing with patients treated with traditional way (14.0% vs 28.9% ($p = 0.019$) respectively) [9].

However, the role of ERAS is not accurately determined due to the heterogeneity of the study groups of patients and the absence of randomized trials [10]. In addition, differences in the ERAS protocols of different clinics make it difficult to objectively evaluate the results of its use. The feasibility of ERAS program implementation following PD is largely not questioned. But the impact on development of such surgical complications as PF and haemorrhage following PD is ambiguous. For a number of reasons, the full implementation of the ERAS program is not always possible. According to Zouros E. et al. compliance to each element of the ERAS protocol ranged from 74.7% to 100% [11]. Robertson N. et al. presented the ratio of patients who achieved the key goals of the program: removal of the nasogastric tube on 1 POD in 78%, oral fluid intake on 1 POD in 82%, removal of urinary catheter on 1 POD in 48%, the transfer from the ICU on 1 POD in 82%, mobilization on 1 POD in 84%, early drainage removal in 72% [12].

One of the most common complications after PD is DGE, with frequency of 20-44% [11,13-17]. The causes of postoperative DGE are still controversial and are probably related to pyloric ischemia, abdominal complications, disbalance of hormonal and neurogenic factors, with the type of digestive tract reconstruction, volume of lymphadenectomy [11]. According to the univariate analysis, only intra-abdominal collections ($p = 0.009$), PF grade B and C ($p < 0.001$) and sepsis ($p = 0.024$) were associated with the development of clinical significant DGE [14]. With respect to the advantage of early oral nutrition, the opinion of most authors coincide. According to Balzano G. et al., the implementation of the ERAS program in 252 patients following PD led to a significant reduction DGE from 24.6% to 13.9% ($p=0.004$) [15]. Zouros E. et al also concluded that early oral nutrition had a positive effect on the motor and evacuator function of the gastrointestinal tract in combination with traditional management, achieving a reduction in the incidence of DGE from 30% to 12% ($p=0.019$) [11]. It seems important that there was no increase in rate of PF formation as a result of early intake of liquid and solid foods [13]. Pillai S. et al. when analyzing the results of using the ERAS program following PD with the pancreatogastroanastomosis, established that patients of this group were able to use liquids ($p=0.0005$) and solid food ($p = 0.0001$) earlier than patients treated traditional method. In addition, earlier period of resumption of stool ($p=0.02$) were noted. The incidence of DGE was significantly lower in the ERAS group (35% vs. 75%, $p=0.02$) [18]. In our study, in 84.6% of patients, the restoration of oral nutrition was in accordance with the ERAS program, which allowed to avoid the use of other methods of nutritional support (enteral or parenteral). At the same time there was a significant decrease in cases of DGE in ERAS group from 14 (35.9%) to 6 (15.4%) ($p=0.0098$). The obtained results indicate that there is no need to form a microjejunostomy routine, and in rare cases of DGE it is more expediently to use an endoscopically installed nasojejunal tube for enteral feeding.

The rate of PF formation following PD is 11.4-64.3% [19-22]. The impact of the ERAS program on the incidence of PF development are contradictory. According to Kobayashi S. et al, the implementation of the ERAS program contributed to a significant reduction in the incidence of PF grade B and C from 27.8% to 9.0% ($p=0.001$) [9]. Zhibo H. et al. in meta-analysis observed a decrease rate of PF formation in the ERAS group (OR 0.77, 95% CI: [0.70-0.84]) [7]. Other authors found no significant differences in the incidence of PF with fast-track strategy and traditional treatment: 23.8% vs 25.8% [15], 30.4% vs 31.3% of patients [23]. Our study also did not show a significant effect of the ERAS program on PF formation (10.3% vs. 12.8%, $p=0.36$).

It should be noted that not all patients with PF observed DGE.

Most authors agree on a positive impact ERAS program on early discharge of patients after PD. Casado M. et al. showed that the implementation of the ERAS program allowed to reach mean LoS 9 days with a readmission rate 14.6% [24]. Berberat R. et al. noted a LoS reduction in ERAS patients (median 13 vs. 15 days, $p < 0.001$) with an insignificant readmission rate of 3.5% [10]. Williams C. et al. [25], reported the reduction of LoS from 14 to 10 days, Balzano G. et al. - from 13 to 11 days ($p < 0.001$) without increasing the readmission rate [15]. Walters D. et al. showed the possibility of an early discharge of patients on 7 PoD (41% of patients were discharged on 6 PoD, 62% on 7 PoD, 79% on 8 PoD) [26]. Nikfarjam M. et al. found a significant LoS reduction in ERAS group compared with conventional perioperative care - 8 PoD vs 14 (95% CI [7, 16], 95% CI [8, 29], ($p < 0.001$)). [27] Robertson N. et al. reported the median LoS 10 days with readmission rate of 4%: one patient was discharged on 6 PoD, 8 patients - on 7 PoD, 15 patients - on 8 PoD and 26 patients (52%) on 10 PoD, 16 patients were delayed for social or transport reasons. [12] Thus, the results obtained by us confirm the data of other authors. The median LoS in I group was significantly less than in II (14 days, 95% CI: [13, 17] vs 18 days, 95% CI: [16, 18], $p = 0.012$).

Conclusions. The use of the ERAS program with PD significantly reduces the number of postoperative complications, promotes earlier mobilization of patients, their early return to physiological nutrition, and reliably reduces LoS. The expediency of using the multimodal program of enhanced recovery following PD is undoubted, but the program needs to be improved on the basis of further study of the pathophysiological aspects and patterns of a stressful postoperative response.

REFERENCES

1. He J., Makary M., Cameron J., Eckhauser F., Choti M., Hruban R., Pawlik T., Wolfgang C. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. // *HPB* 2014, 16, 83–90.
2. Cameron J., Riall T., Coleman J., Belcher K. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2008, 244, 10–15.
3. Jemal A., Siegel R., Xu J. Cancer statistics, 2010. *CA// Cancer J Clin.* 2010, 60, 277–300.
4. Weber C., Bock E., Hurtuk M., Abood G., Pickleman J., Shoup M., Aranha G. Clinical and pathologic features influencing survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. // *J Gastrointest Surg.* 2014, 18, 340–347.
5. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. // *Br. J. Anaesth.* 1997, 78, 606–617.
6. Lassen K., Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations. // *Clin Nutr* 2012, 31, 817–30.
7. Zhibo X., Chen J., Deliang Fu Enhanced recovery after pancreatic surgery: a systematic review // *Int J Clin Exp Med.* 2016, 9(9), 17690–17702.
8. Xiong J., Szatmary P., Huang W., de la Iglesia-Garcia D., Nunes Q., Xia Q. Enhanced recovery after surgery program in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a prisma-compliant systematic review and meta-analysis. // *Br J Surg.* 2012, 99, 1050–1061.
9. Kobayashi S., Ooshima R., Koizumi S. Perioperative care with fast-track management in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. // *World J Surg.* 2014, 38, 2430–2437.
10. Berberat P., Ingold H., Fast track - different implications in pancreatic surgery // *J. Gastrointest. Surg.* 2007, 11, 880–887.
11. Zouros E., Liakakos T., Machairas A. Improvement of gastric emptying by enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016, 15(2), 198–208.
12. Robertson N., Gallacher P., Duxbury M., Lassen K., Parks W. Implementation of an enhanced recovery programme following pancreaticoduodenectomy *HPB* 2012, 14, 700–708.
13. Deng X., Cheng X., Huo Z., Shi Y., Jin Z., Feng H., Wang Y., Wen C., Qian H., Zhao R., Qiu W., Shen B., Peng C. Modified protocol for enhanced recovery after surgery is beneficial for Chinese cancer patients undergoing pancreaticoduodenectomy. // *Oncotarget.* 2017, 8(29), 47841–47848.
14. Malleo G., Crippa S., Butturini G., Salvia R., Partelli S., Rossini R., Bacchion M., Pederzoli P., Bassi C. Delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: validation of International Study Group of Pancreatic Surgery classification and analysis of risk factors. // *HPB.* 2010, 12, 610–618.
15. Balzano G., Zerbi A., Braga M. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. // *Br J Surg.* 2008, 95(11), 1387–93.
16. Dai J., Jiang Y., Deliang F. Reducing postoperative complications and improving clinical outcome: Enhanced recovery after surgery in pancreaticoduodenectomy retrospective cohort study. *IJS.* 2017, 39, 176–181.
17. Buscemi S., Damiano G., Palumbo V. D. Enteral nutrition in pancreaticoduodenectomy: a literature review. *Nutrients.* 2015, 7, 3154–3165.
18. Pillai S., Palaniappan R., Pichaimuthu A. Feasibility of implementing fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy for reconstruction-a prospective cohort study with historical control. // *Int J Surg.* 2014, 12(9), 1005–1009.
19. Hallet J., Zih F., Deobald R., Scheer A., Law C., Coburn N., Karanicolas P. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials // *HPB* 2015, 17, 113–122.
20. Callery M., Pratt W., Kent T. S., Chaikof E., Vollmer C. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. // *J. Am. Coll. Surg.* 2013, 216, 1–14.
21. Katsaragakis S., Larentzakis A., Panousopoulos S., Toutouzias K., Theodorou D., Stergiopoulos S., Androulakis G. A new pancreaticojejunostomy technique: a battle against postoperative pancreatic fistula. // *World J Gastroenterol.* 2013, 19, 4351–4355.
22. Knight B., Kausar A., Manu M. Evaluation of surgical outcome scores according to ISGPS definitions in patients undergoing pancreatic resection. // *Dig Surg.* 2010, 27, 367–374.
23. Braga M., Pecorelli N., Ariotti R., Capretti G., Greco M., Balzano G., Castoldi R., Beretta L. Enhanced Recovery After Surgery Pathway in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. // *World J Surg.* 2014, 38, 2960–2966.
24. Casado M. C. M., Sánchez F. P., Sastre F. R., Cruchaga P. M., Cienfuegos F. J. A. Experience of a cephalic pancreatoduodenectomy fast-track program // *Cir. Esp.* 2010, 87, 378–384.
25. Williams C., Karlsson N., Stureson C. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. // *Br. J. Surg.* 2015, 102, 1133–1141.
26. Walters D., McGarey P., Lapar D., Strong A., Good E., Adams R., Bauer T. A 6-day clinical pathway after a pancreaticoduodenectomy is feasible, safe and efficient // *HPB* 2013, 15, 668–673.
27. Nikfarjam M., Weinberg L., Low N. A fast track recovery program significantly reduces hospital length of stay following uncomplicated pancreaticoduodenectomy. // *JOP.* 2013, 14, 63–70.

SUMMARY

PERIOPERATIVE MULTIMODAL PROGRAM OF ENHANCED RECOVERY FOLLOWING PANCREATICO-DUODENECTOMY

Kuzmenko V., Usenko A., Skums A., Gulko O., Tedoradze V.

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology; National Academy of Medical Science of Ukraine, Kiev, Ukraine

Mortality after pancreaticoduodenectomy (PD) decreased from 25% to 1-3% in the last decade. However, the number of early postoperative complications varies from 29.5% to 70%. Therefore, there is a need in new methods of perioperative management of patients after PD to improve the immediate results.

To analyze the effectiveness of perioperative treatment regimens, a prospective retrospective study of the results of 78 patients after PD with diseases of the head of the pancreas and the periampullar zone for the period from 2003 to 2017 was conducted. For comparative analysis, the patients were divided into 2 groups: group I included 39 patients for the period from January 2015 to December 2017, the perioperative treatment of which was carried out in accordance with the enhanced recovery program, group II - 39 patients from January 2003 to December 2014, which were conducted according to the traditional method. We studied the time of the restoration of oral nutrition, postoperative complications, the length of hospital stay (LoS). There were no mortality in groups. The overall incidence of Clavien-Dindo complications in I group was less than in II (10 (25.6%) vs. 18 (46.1%), $p = 0.029$). In I group, the incidence of delayed gastric emptying (DGE) was lower compared to II (15.4% (6 patients) versus 35.9% (14 patients), $p = 0.009$). Pancreatic fistula (PF) in I and II groups did not differ significantly - 10.2% (4 patients) and 12.8% (5 patients), respectively ($p = 0.36$). The incidence of surgical wound infections in I group was reduced in comparison with II (5.1% (2 patients) versus 17.9% (7 patients), ($p = 0.031$)). The LoS in I group was significantly less compared with II (14 days 95% CI: [13, 17] vs. 18 days 95% CI: [16, 18], $p = 0.012$).

The results of the ERAS program after PD shows the reducing number of postoperative complications and LoS, demonstrating the feasibility in clinical practice.

Keywords: ERAS program after pancreaticoduodenectomy, delayed gastric emptying, pancreatic fistula, surgical wound infections.

РЕЗЮМЕ

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ПРОГРАММА УСКОРЕННОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

Кузьменко В.А., Усенко А.Ю., Скумс А.В., Гулько О.Н., Тедорадзе В.О.

Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова, Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

За последние десятилетия отмечается понижение показателей летальности после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) с 25 до 1-3%. Однако число случаев ранних после-

операционных осложнений остается на стабильно высоком уровне, достигая 29,5–70%. Очевидна необходимость поиска новых путей и технологий периоперационного ведения пациентов при ПДР с целью улучшения ближайших результатов.

С целью оценки эффективности схем периоперационного лечения проведено проспективно-ретроспективное исследование результатов ПДР 78 пациентов с заболеваниями головки поджелудочной железы и периапулярной зоны за период с 2003 г. по декабрь 2017 г. С целью сравнительного анализа пациентов разделили на две группы: в I группу вошли 39 пациентов, периоперационное лечение которых проводили в соответствии с программой ускоренного восстановления с января 2015 г. по декабрь 2017 г., во II группу – 39 пациентов, которых лечили по традиционному методу с января 2003 г. по декабрь 2014 г. Изучались сроки стационарного лечения и восстановления перорального питания, частота и характер послеоперационных осложнений.

Общая частота осложнений по классификации Clavien – Dindo у пациентов I группы была меньше в сравнении со II – 10 (25,6%) против 18 (46,1%), $p = 0,029$. У пациентов I группы отмечалась меньшая частота возникновения гастростаза в сравнении со II – 6 (15,4%) пациентов против 14 (35,9%), $p = 0,009$. Частота формирования панкреатической фистулы у пациентов обеих групп существенно не отличалась – 4 (10,2%) и 5 (12,8%) пациентов, соответственно ($p = 0,36$). Зарегистрировано уменьшение частоты возникновения инфекционных осложнений у пациентов I группы в сравнении со II – 2 (5,1%) пациента против 7 (17,9%), $p = 0,031$. Средняя продолжительность стационарного лечения пациентов I группы была достоверно меньше в сравнении с пациентами II группы – 14 дней 95% CI: [13, 17] против 18 дней 95% CI: [16, 18], $p = 0,012$. Летальных случаев в группах не зафиксировано.

Таким образом, применение программы ускоренного восстановления при ПДР позволяет достоверно уменьшить количество послеоперационных осложнений и сократить длительность пребывания пациентов в стационаре.

რეზიუმე

დანქარებული აღდგენის პერიოპერაციული მულტიმოდალური პროგრამა პანკრეატოდუოდენალური რეზექციის დროს

ვ. კუზმენკო, ა. უსენკო, ა. სკუმსი, ო. გულკო, ვ. თედორაძე

უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ა. შალიშვილის სახ. ქირურგიისა და ტრანსპლანტოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

უკანასკნელ ათწლეულში აღინიშნა ლეტალობის შემცირება პანკრეატოდუოდენალური რეზექციის (პდრ) შემდეგ 25%-1-3%-მდე, ხოლო ადრეული პოსტოპერაციული გართულებების რაოდენობა კი რჩება სტაბილურად მაღალ დონეზე, აღწევს რა 29,5-70%. აქედან გამომდინარე, ადრეული შედეგების გაუმჯობესების მიზნით, დღის წესრიგში დგება პდრ-ის დროს პაციენტების პერიოპერაციული მართვის ახალი გზებისა და ტექნოლოგიების ძიების აუცილებლობა.

პერიოპერაციული მკურნალობის სქემის ეფექტურობის შესაფასებლად ჩატარდა პდრ-ის შედეგების რეტროსპექტიული კვლევა 78 პაციენტში პანკრეასის

ჯირკელის თავის და პრეამპულური ზონის დაავადებით 2003 წლიდან 2017 წ. პერიოდში. შედარებითი ანალიზის მიზნით პაციენტები გაყოფილი იყო 2 ჯგუფად: I ჯგუფი - 39 პაციენტი -2015-2017 წწ., რომელთა პერიოპერაციული მკურნალობა ჩატარდა დაქარბული აღდგენითი პროგრამის შესაბამისად; II ჯგუფი - 29 პაციენტი, 2003-1014 წწ., რომელთა მკურნალობა ტარდებოდა ტრადიციული მეთოდით. ჩესწავლილი იყო პერორალური კვების აღდგენის ვადები, ოპერაციის შემდგომი გართულებების სიხშირე და ხასიათი და სტაციონარული მკურნალობის ვადები.

გამოვლინდა, რომ გართულებათა საერთო სიხშირე Clavien-Dindo კლასიფიკაციის მიხედვით პაციენტების I ჯგუფში უფრო ნაკლებია შედარებით II ჯგუფთან - 10 (26,5%) და 18 (46,1%), $p=0,029$. პაციენტების I ჯგუფში აღინიშნა გასტროსტაზის უფრო დაბალი

სიხშირე ვიდრე II ჯგუფში - 6 (15,4%) და 14 (35,9%), შესაბამისად, $p=0,009$. პანკრეატული ფისტულის (პფ) ფორმირების სიხშირე ორივე ჯგუფში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა - 4 (10,2%) პაციენტი და 5 (12,8%), შესაბამისად ($p=0,036$). I ჯგუფში დარეგისტრირდა ინფექციური გართულებების განვითარების სიხშირის შემცირება შედარებით II ჯგუფთან - 2 (5,1%) პაციენტი 7 (17,9%), შესაბამისად, $p=0,031$. I ჯგუფის პაციენტების სტაციონარში ყოფნის ხანგრძლივობა ბევრად უფრო მცირე იყო შედარებით II ჯგუფთან - 14 დღე 95% CI: [13, 17] და 18 დღე, 95% CI: [16, 18], $p=0,012$. ლეტალური შემთხვევები არ აღინიშნა.

დაქარბული აღდგენის პროგრამის გამოყენება პრდ-ის დროს საშუალებას იძლევა შემცირდეს ოპერაციის შემდგომი გართულებების რაოდენობა და პაციენტების სტაციონარში ყოფნის ხანგრძლივობა.

METABOLIC, ENZYMIC AND MINERAL MAINTENANCE OF REPARATIVE OSTEOGENESIS OF FACIAL CRANIUM INJURIES

Grigorova A., Grigorov S.

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

The features of reparative osteogenesis in patients with injuries of facial cranium (IFC), in particular in the case of complicated course, are insufficiently studied, and the main areas of research are focused on the improvement of therapeutic tactics by immunotropic therapy and surgical method [1,2]. At the same time, the study of the structural and functional mechanisms of formation of bone tissue (BT) may be the basis for the improvement of treatment and clinical monitoring with the computation of other risk factors [3]. The rate of formation or destruction of the matrix of BT can be assessed either by changing the activity of specific enzymes of bone-forming or bone-destroying cells (alkaline and acid phosphatase), or by determining the metabolic components that enter to blood flow during bone formation. Despite the fact that these indicators are divided into markers of synthesis and resorption, it should be considered, that in conditions of the pathological process, when the processes of bone metabolism transformation are qualitatively and quantitatively changed, each of these markers may be informative to predict the complicated course of IFC and, respectively, for differentiated correction of disorders – prevention [4].

Aim - analysis of marker enzymes, hormonal and carbohydrate-protein indicators of the reparative osteogenesis in patients with complicated and uncomplicated course of IFC.

Material and methods. The study was conducted with the involvement of 81 patients, including $n_1 = 53$ with complicated course (CC) of IFC ($^1n_1 = 28$ – without traumatic brain injury (TBI) and $^2n_1 = 25$ – combined with TBI); control group was $n_0 = 28$ patients with uncomplicated course (UC) of IFC. Patients in all groups have received complex treatment, according to clinical protocols. The research was performed at the moment of initial hospitalization of patients with IFC. The tasks of the research included the study of interconnections between CC IFC, the presence or absence of TBI and metabolic, enzymatic and hormonal changes of reparative osteogenesis.

To identify the features of metabolism in patients with CC and UC of IFC, we studied the level of excretion of oxyproline (collagen exchange indicator) in the daily urine by method of A. Krel', L. Furtseva [5]. The activity of alkaline phosphatase (ALP), as a marker of function of osteoblasts, and the activity of acid phosphatase (ACP), as a marker of osteoblastic activity, we studied by method of Bodens'ky. The percentage of bone isoenzymes of alkaline phosphatase (BI ALP) was determined by the method of B. Vlasova and T. Voinovich.

To evaluate the mineral metabolism indicators, the levels of total and ionized calcium and inorganic phosphorus in blood serum were determined, as well as their excretion with urine. Phosphorus in blood serum and daily urine was determined by the Fiske-Subarrow method [3], total and ionized calcium in blood serum by an electrolyte analyzer AEC-01, calcium excretion in urine – by the complexometric method [5].

In order to identify the features of carbohydrate-protein metabolism during the formation of CC IFC, we studied the concentration of glycosaminoglycans (GAG) and three of their fractions: GAG_1 – the fraction contains mainly chondroitin-6-sulfate, GAG_{II} – chondroitin-4-sulfate and GAG_{III} , which contains highly sulfated GAG (mainly creatine sulfates), using the method of R. Shtern et al (1982).

Studies of the structural and functional state of BT were performed using an ultrasonic densitometer "Sonost-2000" on the heel bone. To assess the results of densitometry according to the international standards of World Health Organization (bone density, which corresponds to 1,0 SD (standard deviation), and the I degree of osteopenia was diagnosed in the case of reduction of the indicator to $(1,0 \div 1,5)$ SD; II degree – to $(1,5 \div 2,0)$ SD; III degree – to $(2,0 \div 2,5)$ SD [8,9]. In determining the structural and functional state of bone tissue (elasticity, density, quality, durability of the bone) the following parameters were determined: the ultrasound bone velocity (UBV, m/s), broad-

band ultrasound attenuation (BUA, dB/MHz), calculating the bone strength index (BSI,%) [2,8,9].

The calculation of the sample size of patients in comparable clinical groups (minimum required number of research objects) was performed according to a special sample size formula [7], which, in accordance with the basic theoretical principles of medical statistics [9] guarantees quantitative and qualitative representativeness of the conclusions. In carrying out the research, clinical, statistical and informational methods [11], probabilistic distribution of clinical signs with the estimation of reliability of the obtained results were applied. In analyzing the results of the study, licensed software products ("STATISTICA", "EXCEL" with an additional set of programs [12]) were used on the PC, which allowed to provide the necessary standardization of the process and procedure of clinical and statistical analysis.

Results and their discussion. The evaluation of bone remodeling processes at marker enzyme levels showed that in patients with CC IFC, the concentration of ALP was significantly ($p < 0.05$) higher than in the control group and did not depend on the presence of TBI (Table 1).

The level of ACP was also significantly ($p < 0.05$) higher in patients with CC IFC.

It was rather indicative that the percentage of BI ALP in patients with CC IFC was significantly lower ($p < 0.05$). At the same time, in absolute indicators of BI ALP in CC IFC was significantly ($p < 0.05$) and substantially (in three times!) higher. The above suggested in favor of metabolic changes, which characterized the higher intensity of BT resorption processes in patients with CC IFC.

The level of osteocalcin in blood serum in patients with CC IFC was significantly ($p < 0.05$) lower than in the control group, which may indicate a low level of osteoporosis. It was found that the concentration of osteocalcin in patients with TBI and CC IFC was almost twice lower than in patients without TBI, which indicated a low level of bone formation with a high degree of reliability ($p < 0.001$). Consequently, in cases of CC IFC without TBI there was a high level of bone resorption, while maintaining the activity of bone formation processes, whereas with the presence of TBI, a high level of bone resorption was combined with a low level of bone formation.

Table 1. Marker indicators of metabolic, enzymatic and mineral components of the reparative osteogenesis in patients with different clinical variants of the IFC

Indicators		Patients with UC of IFC $n_0=28$	Patients with CC IFC		
			total $n_1=53$	without TBI $^1n_1=28$	with TBI $^2n_1=25$
ALP, mmol/g·h		0.94±0.11	2.15±0.21*	2.11±0.28	2.23±0.22
ACP, mmol/g·h		0.48±0.11	1.31±0.09*	1.25±0.15	1.30±0.13
BI ALP	mmol/g·h	0.241±0.032	0.803±0.064*	0.811±0.029	0.761±0.018
	in % to ALP	68.2±2.2	49.1±3.2*	47.2±4.8	51.1±5.3
Osteocalcin, ng/l		55.6±2.3	42.4±4.7*†	55.8±6.1	29.4±6.3†
MIR BT (C_1/C_2)		2.04±0.11	1.66±0.13*	1.64±0.16	1.69±0.14
FIR BT (C_3/C_2)		0.527±0.021	0.621±0.034*	0.633±0.042	0.583±0.035
Serum calcium, mmol/l		2.64±0.01	2.48±0.03*	2.52±0.04	2.46±0.02
Serum ionized calcium, mmol/l		1.13±0.02	1.03±0.01*	1.05±0.02	0.97±0.01
Serum phosphorus, mmol/l		1.73±0.04	1.55±0.05	1.69±0.03	1.41±0.06*†
Urinary phosphorus, g/day		0.88±0.10	1.23±0.16*	1.37±0.15*	0.94±0.10†
Urinary calcium, mg/day		183.2±23.1	164.6±14.1	191.2±18.3	129.7±16.5**†
Urinary magnesium, mmol/l		0.97±0.03	0.76±0.03*	0.73±0.03*	0.91±0.01*†
Uronic acids, mg/day		4.39±0.16	5.64±0.52*	6.41±0.38*	4.67±0.47*†
Oxiprolin, ng/l		37.9±2.1	65.1±5.7*	69.3±5.2*	58.1±4.3*†
GAG (all fractions), IU		12.6±0.14	10.32±0.28*	10.64±0.41*	9.87±0.46*
I fraction (GAG _I) % total GAG	abs., IU	5.69±0.10	6.53±0.28*	6.75±0.33*	6.32±0.34*
		47.1±3.6	62.9±4.1*	63.0±3.7*	64.4±3.3*
II fraction (GAG _{II}) % total GAG	abs., IU	3.74±0.08	2.33±0.16*	2.41±0.23*	2.21±0.18*
		30.5±2.0	22.4±1.7*	22.8±1.5*	22.1±1.3*
III fraction (GAG _{III}) % total GAG	abs., IU	2.60±0.03	1.56±0.17*	1.82±0.31*	1.33±0.10*†
		21.3±1.0	15.2±0.8*	17.1±1.2	13.4±0.7*†
Chondroitin sulfate, g/l		0.978±0.002	0.144±0.010*	0.137±0.019*	0.152±0.016**†
Sialic acid (SK), mmol / l		1.740±0.140	3.130±0.140*	2.920±0.110*	3,390±0.121*†
Glycoproteins (GP; seroglycoids), g/l		0.319±0.038	0.518±0.029*	0.531±0.021*	0.517±0.016*

note: * – the reliability of the differences between the UC and CC IFC at the level $p < 0.05$ † – the reliability of the differences, depending on the presence of TBI at the level $p < 0.05$; MIR BT – metabolic index of remodeling of bone tissue; EIR BT – enzymatic index of remodeling of bone tissue

For a standardized reflection of the bone remodeling process in patients with CC IFC, we proposed and calculated two indices: metabolic index of remodeling of bone tissue (MIR BT) and enzymatic index of remodeling of bone tissue (EIR BT). MIR BT shows the level of metabolic support for the remodeling process and is the ratio between the levels of ALP and ACP in the blood serum of patients, whereas EIR BT is the ratio between BI ALP and ALP levels. Analysis of these indices showed that remodeling of BT in patients with CC IFC was characterized by a decrease in the level of metabolic support of bone formation while simultaneously increasing the activity of its enzymatic chain, due to an increase in the absolute production of ALP.

Indicative analysis of hormonal maintenance of bone remodeling in patients with CC IFC showed that without accompanying TBI the level of parathormone (PTH) did not differ from the similar indicator of the control group, whereas in the presence of TBI – a decrease in the level of parathormone in blood serum was detected. It should be noted that this decline is significant both in relation to patients in the control group and in patients with CC IFC without TBI ($p < 0,05$). The opposite trend was observed when analyzing the blood serum calcitonin (CT) content: in the control group its level was $4,96 \pm 0,13$ IU and in the CC IFC – $3,93 \pm 0,14$ IU, which was significantly ($p < 0,05$) lower. It should be noted that the presence of TBI significantly affected on the level of CT ($p < 0,05$), which indicates the disorder of neuro-regulatory mechanisms of bone formation in TBI that leads to the disorder of hormonal maintenance of reparative osteogenesis.

To determine the state of mineral metabolism of reparational osteogenesis we studied the levels of calcium and phosphorus in the blood serum and urine. It was found that serum calcium in patients with CC IFC was significantly lower ($p < 0,05$) than in control group and does not depend on existing concomitant TBI ($p > 0,05$). Level of serum ionized calcium was also significantly lower in patients with CC IFC that can be considered as a decrease in the metabolic activity of bone formation.

Similarly, a decrease in serum phosphorus was found, however there was a significant ($p < 0,05$) decrease of it in patients with TBI when comparing not only with the control group, but also with patients CC IFC without TBI.

Consequently, the decrease in the levels of calcium and ionized calcium and phosphorus in blood serum of patients with CC IFC are not diagnostically significant, while the level of serum phosphorus, which was significantly lower in patients with CC IFC associated with TBI, has the differential diagnostic value. Clinical laboratory analysis of the excretion levels of mineral and organic components of bone remodeling showed that in patients with CC IFC the levels of excretion ($p < 0,05$) of phosphorus, uronic acids and oxyproline increased, however, the calcium excretion didn't decrease ($p > 0,05$) and magnesium – decreased ($p < 0,05$).

In patients with CC IFC associated with TBI, some other patterns of excretion were found: medium levels of excretion of phosphorus and uronic acids, a significant ($p < 0,05$) decrease in excretion of calcium and magnesium with a relative (compared with patients without TBI) reduction of the level of oxyproline excretion (however, its level remained significantly higher than in the control group).

Excretion of organic components of bone metabolism was characterized by a significant increase in the CC IFC and their relative decrease in patients with CC IFC combined with TBI.

In the analysis of carbohydrate-protein metabolism, it was found that the level of total GAG in the blood serum of patients in the control group was significantly ($p < 0,05$) higher than in the patients with CC IFC with or without TBI.

In the complicated course of the IFC, an absolute increase ($p < 0,05$) of the concentration of chondroitin-6-sulfates was revealed. It should also be noted that among patients with CC IFC without TBI, GAG_I level was lower than in cases with the presence of TBI.

In analyzing the results, it was found that in the absolute values and in structural indices, in the presence of CC IFC, the percentage of GAG_I increased, which may indicate instability of mechanisms of reparative osteogenesis in this category of patients.

The opposite trend was observed in the chondroitin-4-sulfate concentration in patients with CC IFC: there was an absolute decrease ($p < 0,05$) of chondroitin-4-sulfates concentration. It should be noted that among patients with CC IFC in combination with TBI, GAG_{II} level was characterized by a tendency to less expressive decrease than in the presence of TBI ($p > 0,05$). In analyzing the results, it was found that in absolute terms values, and in the structural indicators, in the groups of patients with CC IFC, the percentage of GAG_{II} significantly decreased and did not depend on the presence of TBI, which is explained by the redistribution of the GAG fractions in favor of increasing GAG_I and GAG_{III} and indicates the disorder of physiological mechanisms of reparative osteogenesis.

It was found an absolute increase ($p < 0,05$) in the concentration of creatine-sulphates (GAG_{III}) in patients with CC IFC.

It should be noted separately that by CC IFC and TBI, the level of GAG_{III} had significantly ($p < 0,05$) more expressive decrease than in the absence of TBI ($p < 0,05$). In analyzing the results, it was found that both in the absolute values and in structural indicators, the specific weight of GAG_{III} decreased, which could indicate the tension of compensatory mechanisms, especially in the case of CC IFC and TBI, even when difficult-to-dissolve GAG ("metabolic response reserves") were decreasing.

Densitometric equivalents of reparative osteogenesis processes were an increase of the BUA and a decrease of the UBV while reducing the absolute or relative level of chondroitin-6-sulfates.

Conclusions. 1. Clinical and laboratory analysis of the levels of excretion of mineral and organic components of remodeling of BT showed that in case of the CC IFC there were an increase ($p < 0,05$) of excretion of phosphorus, uronic acids and oxyproline, whereas calcium excretion was not affected ($p > 0,05$), and magnesium was reduced ($p < 0,05$). It was found that the level of serum calcium in patients with complicated course was significantly ($p < 0,05$) lower than in the control group and did not depend on the presence of TBI ($p > 0,05$).

2. The level of ionized calcium in serum was significantly lower among patients with CC IFC, which may indicate the less metabolic activity of reparative osteogenesis, primarily due to damage of central mechanisms as a consequence of cerebral concussion.

3. In the analysis of results, an absolute increase ($p < 0,05$) of the concentration of chondroitin-6-sulfates in patients with CC IFC was indicated, and it was found that both in absolute values and in structural indicators, the percentage of different fractions of GAG varied, which may reflect the instability of the mechanisms of bone formation (due to the redistribution of the percentage of GAG_{II} in favor of increasing GAG_I and GAG_{III}) and the disorder of physiological mechanisms of reparative osteogenesis.

4. Densitometric equivalents of CC IFC formation were the increase of the UBV and the decrease of the BUA against the background of low levels of chondroitin-6-sulfates.

5. The prospects for further research are related to the analysis of the dynamics of enzyme, hormonal and carbohydrate-protein markers of the bone remodeling in the different courses of IFC, with the definition of informative indicators of clinical monitoring of the reparative osteogenesis.

REFERENCES

1. Pickrell B.B. Evidence-based medicine: mandible fractures / B. B. Pickrell, L. H. Hollier // *Jr. Plast. Reconstr. Surg.* 2017; 140(1): 192e-200e.
2. Komskyi M.P. Immune response in patients with mandible fracture complicated with suppuration of a bone wound / M.P. Komskyi, Ye.G. Romanenko // *J. Biomim., Biomat. and Biomed. Eng.* 2018; 36: 1–6.
3. Runyan C.M. Biology of bone formation, fracture healing, and distraction osteogenesis / C.M. Runyan, K.S. Gabrick // *J. Craniofac. Surg.* 2017; 28(5): 1380-1389.
4. Angik R. Assessment of bone specific alkaline phosphatase (BAP) as a prognostic markers in healing of maxillofacial fractures / R. Angik, R. Borle, G.S.V. Prasad // *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University* 2016; 11: 71-74.
5. Saito D. Relationships among maxillofacial morphologies, bone properties, and bone metabolic markers in patients with jaw deformities / D. Saito, T. Mikami, Y. Oda, D. Hasebe, H. Nishiyama, I. Saito, T. Kobayashi // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016; 45(8): 985–991.
6. Крель А.А. Методы определения оксипролина в биологических жидкостях и их применение в клинической практике / А.А. Крель, Л.Н. Фурцева // *Вопр. мед. хим.* 1968; 14(6): 635.
7. Тодоров Й. Комплексонометрическое определение кальция в сыворотке крови / Й. Тодоров. – Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София: Ме–дицина и физкультура; 1968: 775.
8. Пат. 55932 У, Україна, МПК (2006) А61В 8/00 Спосіб оцінки кісткової маси за її соматометричним градієнтом / Григоров С.М., Фролова Т.В., Барчан Г.С., Шкляр А.С. (UA). – Заявлено 12.07.2010; заявка № u201008695; Опубліковано 27.12.2010 // *Бюл. №24, 2010.*
9. Соціальна медицина і організація охорони здоров'я / За ред. Н.Ш. Кольцової, О.З. Децик. – Івано–Франківськ: 1999; 347.
10. Применение современных статистических методов в клинических исследованиях / Чубенко А.В., Бабич П.Н., Ла–пач С.Н., Ефимцева Т.К. / *Укр. мед. часопис.* 2003; 4: 139–143.
11. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Заг. ред. Москаленко В.М., Вороненко Ю.В. – Тернопіль: 2002; 50–75.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA) / О.Ю. Реброва. – М.: Сфера; 2003: 312.

SUMMARY

METABOLIC, ENZYMATIC AND MINERAL MAINTENANCE OF REPARATIVE OSTEOGENESIS OF FACIAL CRANIUM INJURIES

Grigorova A., Grigorov S.

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Aim - study of marker enzymes, hormonal and carbohydrate–protein indicators of the state of reparative osteogenesis in patients with complicated and uncomplicated course of injuries of facial cranium.

The study included 81 patients with injuries of facial cranium, which were divided into 2 groups, depending on the presence of complications. The following enzyme indicators were

studied: the level of excretion of hydroxyproline in daily urine; alkaline and acid phosphatase activity; the percentage of bone isoenzymes of alkaline phosphatase. To assess the mineral metabolism, the level of total and ionized calcium and inorganic phosphorus in the blood serum, as well as their excretion in the urine, were determined. To assess the state of metabolism, the concentration of glycosaminoglycans and their fractions in the blood serum were studied. To study the structural and functional state of the bone tissue the densitometry was performed.

In patients with complicated course of injuries of facial cranium associated with traumatic brain injury there was revealed the increase ($p < 0,05$) of: excretion of phosphorus, uronic acids and oxyproline, while the excretion of calcium was not disturbed ($p > 0,05$), and excretion of magnesium was decreased ($p < 0,05$). It was found out that the level of calcium of blood serum in patients with complicated course is significantly ($p < 0,05$) lower than in the control group and does not depend on the presence of craniocerebral injury ($p > 0,05$). The decrease of the level of ionized calcium content in blood serum can be the confirmation of lower metabolic activity of reparative osteogenesis processes, first of all at the expense of damage of central mechanisms. When studying the content of carbohydrate–protein metabolites by complicated course of injuries of facial cranium, the absolute increase ($p < 0,05$) of concentration of chondroitin–6–sulfates was revealed, and during the analysis of results it was found out that in absolute values, as well as in structural indexes, the specific weight of various fractions changes, that can be the evidence of instability of mechanisms of osteogenesis and of damage of physiological mechanisms of reparative osteogenesis. Densitometric equivalents of forming of complicated course of injuries of facial cranium are the increase of broadband ultrasonic attenuation and the decrease of its spreading speed on the background of low levels of chondroitin–6–sulfates.

Keywords: injuries of facial cranium, complicated course, diagnostics, reparative osteogenesis.

РЕЗЮМЕ

МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ, ФЕРМЕНТАТИВНОЕ И МИНЕРАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЛИЦЕВОЙ ЧАСТИ ЧЕРЕПА

Григорова А.А., Григоров С.Н.

Харьковский национальный медицинский университет Министрства Здравоохранения Украины

Цель исследования - изучение маркерных ферментов, гормональных и углеводно–белковых индикативных показателей состояния репаративного остеогенеза у пациентов с осложненным и неосложненным течением повреждений лицевой части черепа.

Исследован 81 пациент с повреждениями лицевой части черепа. Пациенты, в зависимости от наличия осложнений, разделены на 2 группы. Изучены ферментативные показатели: уровень экскреции гидроксипролина в суточной моче; активность щелочной и кислой фосфатазы; доля костного изофермента щелочной фосфатазы. Для оценки минерального обмена определены уровень общего и ионизированного кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови и их экскреция с мочой. Состояние обмена веществ оценивали посредством определения концентрации гликозаминогликанов

и их фракций в сыворотке крови, структурное и функциональное состояние костной ткани - денситометрией.

У пациентов с осложненным течением повреждений лицевой части черепа при сопутствующей черепно-мозговой травме выявлено увеличение экскреции фосфора, уроновых кислот и оксипролина ($p < 0,05$), при этом экскреция кальция не нарушалась ($p > 0,05$), а экскреция магния - снижена ($p < 0,05$). Выявлено, что уровень кальция в сыворотке крови у больных с осложненным течением значительно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе и не зависит от наличия черепно-мозговой травмы ($p > 0,05$). Снижение уровня содержания ионизированного кальция в сыворотке крови может свидетельствовать о снижении метаболической активности процессов репаративного остеогенеза, прежде

всего, за счет повреждения центральных механизмов. При изучении содержания углеводно-белковых метаболитов при осложненном течении повреждений лицевой части черепа выявлено абсолютное увеличение ($p < 0,05$) концентрации хондроитин-6-сульфатов. Анализ результатов выявил, что в абсолютных величинах, а также в структурных показателях изменяется удельный вес различных фракций, что, по всей вероятности, свидетельствует о нестабильности механизмов остеогенеза и повреждении физиологических механизмов репаративного остеогенеза. Денситометрическими эквивалентами формирования осложненного течения повреждений лицевой части черепа являются увеличение широкополосного ослабления ультразвука и снижение скорости его распространения на фоне низкого уровня хондроитин-6-сульфатов.

რეზიუმე

სახის ქალის დაზიანების დროს რეპარაციული ოსტეოგენეზის მეტაბოლური, ფერმენტული და მინერალური უზრუნველყოფა

ა.გრიგოროვა, ს.გრიგოროვი

უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეპარაციული ოსტეოგენეზის მდგომარეობის მარკერული ფერმენტების, ჰორმონული და ნახშირწყლოვან-ცილოვანი ინდიკატორული მაჩვენებლების შესწავლა პაციენტებში სახის ქალის დაზიანებებით გართულებული და გაურთულებელი მიმდინარეობით.

კვლევაში ჩართული იყო 81 პაციენტი სახის ქალის დაზიანებით. გართულებების გათვალისწინებით პაციენტები გაყოფილი იყო 2 ჯგუფად. შესწავლილია შემდეგი ფერმენტული მაჩვენებლები: დღე-ღამის შარდში ჰიდროქსიპროლინის ექსკრეციის დონე; ტუტე და მუავე ფოსფატაზას აქტივობა; ტუტე ფოსფატაზას ძელოვანი იზოფერმენტის წილი. მინერალური ცვლის შეფასების მიზნით განისაზღვრა საერთო და იონიზირებული კალციუმის და არაორგანული ფოსფორის დონეები სისხლის შრატში, ასევე მათი ექსკრეცია შარდში. ნივთიერებათა ცვლის მდგომარეობის დადგენის მიზნით შესწავლილი იყო გლიკოზამინოგლიკანების და მათი ფრაქციების კონცენტრაცია სისხლის შრატში. ძელოვანი ქსოვილის სტრუქტურული და ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა განხორციელდა დენსიტომეტრიის მეშვეობით.

პაციენტებში ქალა ტვინის და თანხვედრი სახე ქალის დაზიანებებით გამოპვლინდა ფოსფორის, ურონის მუავას და ოქსიპროლინის ექსკრეციის მატება, კალციუმის ექსკრეცია არ დარღვეულა ($p > 0,05$), მაგნიუმის ექსკრეცია კი იყო შემცირებული ($p < 0,05$). აღმოჩნდა, რომ ავადმყოფებში გართულებული მიმდინარეობით კალციუმის დონე სისხლის შრატში მნიშვნელოვნად

უფრო დაბალია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში და სრულიადაც არ არის დამოკიდებული ქალატვინის ტრავმის არსებობაზე ($p > 0,05$).

სისხლის შრატში იონიზირებული კალციუმის დონის დაქვეითება, სავარაუდოა, რომ მიუთითებს რეპარაციული ოსტეოსინთეზის პროცესების მეტაბოლური აქტივობის დაქვეითებაზე, პირველ რიგში ცენტრალური მექანიზმების დაზიანების ხარჯზე. სახის ქალის დაზიანების გართულებული მიმდინარეობის დროს ნახშირწყლოვანების და ცილების მეტაბოლიზმის შემცველობის შესწავლამ აჩვენა ქონდროიტინ-6-ფოსფატის კონცენტრაციის აბსოლუტური მატება ($p < 0,05$). შედეგების ანალიზმა კი გამოავლინა, რომ სხვადასხვა ფრაქციის ხვედრითი წილი აბსოლუტურ სიდიდეებში და სტრუქტურულ მონაცემებში განიცდის ცვლილებებს, რაც მოწმობს ოსტეოგენეზის მექანიზმების არასტაბილურობაზე და რეპარაციული ოსტეოგენეზის ფიზიოლოგიური მექანიზმების დაზიანებაზე. სახის ქალის დაზიანების გართულებული მიმდინარეობის ფორმირების დენსიტომეტრული ექვივალენტის გამოხატულებას წარმოადგენს ულტრაბგერის ფართო სიგრძივი შესუსტების მატება და მისი გააგრძელების სიჩქარის შემცირება ქონდროიტინ-6-ფოსფატის დაბალი დონეების ფონზე.

COMPARISON OF EARLY POST-OPERATIVE PERIOD OF ENDO-ACAB WITH OFF-PUMP CABG: RETROSPECTIVE STUDY CONDUCTED AT TBILISI HEART AND VASCULAR CLINIC

¹Oniani B., ¹Beselia K., ¹Shaburishvili T., ¹Shaburishvili N., ²Megreladze I.

¹Tbilisi Heart and Vascular Clinic; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Ischemic heart disease (IHD) is leading causes for deaths and disability worldwide and incurs greater economic costs than any other illness in the developed world. IHD is the most common, serious, chronic, life-threatening illness in the United States, where 13 million persons have IHD, Genetic factors, male sex, a high-fat and energy-rich diet, smoking, and a sedentary lifestyle are associated with the emergence of IHD. In the United States and Western Europe, it is growing among low-income groups, but primary prevention has delayed the disease to later in life in all socioeconomic groups. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus are increasing and are powerful risk factors for IHD [2,11].

Georgian National Center for Disease Control and Public Health reported notable increase in the incidence of heart and vascular diseases in Georgia in 2012-2013 and according to the statistics the rate of arterial hypertension was raised approximately two times [1].

In light of the projection of large increases in IHD throughout the world, IHD is likely to become the most common cause of death worldwide by 2020.[1] At the same time WHO anticipates that the prevalence of IHD will be on the second place worldwide by 2030 [3].

Treatment of IHD encompassed modification of risk-factors, conservative treatment and surgical intervention. In interventional cardiology and cardiosurgery two leading technics are applied for myocardial revascularization: percutaneous coronary intervention with coronary stenting (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) [2].

Coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary interventions (PCI) have evolved over the last several decades to become two of the world's most commonly performed, and most scrutinized, procedures [4].

Percutaneous coronary intervention (PCI) means balloon dilating of the affected coronary vessel with subsequent coronary stenting either with metal or drug-eluted stents [2].

Whereas patients with stenosis of the left main coronary artery and those with three-vessel IHD (especially with diabetes and/or impaired left ventricular function) who require revascularization are best treated with CABG with the formation of grafts distally the occluded area [2].

CABG is a wide scale operation and requires anterior median sternotomy. CABG is performed on open heart with cardiopulmonary bypass (CPB) or without CPB, so called OPCABG [5].

Grafting of the left anterior descending coronary artery can be performed via a small anterior thoracotomy and this is also known as MIDCAB [7].

MIDCAB was first performed in 1990s. This began with minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) procedures with LIMA harvesting and LIMA-LAD anastomosis performed through a left anterior thoracotomy in the fourth or fifth intercostal space. This incision is accompanied by the retraction of the thoracic cage and may require rib resection. No additional intervention with endoscope or robotic assistance is required during this operation. On the other hand, retraction of the thorax is responsible for more intense postoperative pain and there is a risk of non-perfect harvesting of LIMA [7].

Next step in cardiac surgery was the endoscopic atraumatic CABG or EndoACAB when MIDCAB was made with toroscopic harvesting of LIMA and anastomosing it with LAD through minithoracotomy incision. Single-lung ventilation technique should be applied during this operation.

EndoACAB has several advantages compared with MIDCAB: 1) Harvesting LIMA is possible without notable retraction of thorax. LIMA is reached with three endoscopic ports indwelled through III, IV and VI intercostal space. 2) Visualization of LIMA is improved and is as successful as with traditional midsternotomy CABG. 3) Pericardiotomy and fixation of coronary vessel may be performed endoscopically, which allows to reduce the size of the surgical wound. Anterior thoracotomy incision is 10 cm. in length. 4) Anastomose formation is manual [6].

Disadvantage of Endo-ACAB is that it requires higher qualification and more precise techniques from surgeons. For this reason, the operation is not widely spread [8,9].

In some circumstances myocardial hybrid revascularization strategy is applied which means simultaneous performance of PCI and CABG. This strategy requires hybrid operation room and hand – in – hand work of cardiointerventionists and cardiothoracic surgeons [6,10].

Study aim - as far as one of the leading causes for disability and mortality worldwide is IHD, scientists and clinicians are searching renovated and more effective strategies for treatment of IHD as well as trying to implement up-to-date methods in clinical practice to make them more affordable for bigger part of the population.

Material and methods. CABG with sternotomy with CPB or without CPB (OPCABG) has been traditionally performed in "Tbilisi Heart and Vascular Clinic".

In November 2015 firstly in Georgia EndoACAB was performed by qualified surgeons in specially equipped operation room of the "Tbilisi Heart and Vascular Clinic". This operation was a novelty for Georgia with "Tbilisi Heart and Vascular Clinic" being a pioneer.

Retrospective study was planned to reveal the advantages of EndoACAB compared with OPCABG.

At first our aim was to compare early post-operative advantages of EndoACAB with OPCABG.

Respectively we studied all cases of the patients who had undergone urgent or planned coronary artery bypass grafting at the "Tbilisi Heart and Vascular Clinic" from November 2015 till November 2017. Patients were divided into two groups: first group patients who had undergone Endo-ACAB and second group patients who had undergone OPCABG.

Following measures were studied: 1) patient characteristics preoperatively: Age, gender, presence of diabetes mellitus, arterial hypertension, ventricular function. 2) intra-operative complications: Intraoperative mortality, ventricular fibrillation, urgency for changing operation technic from endo-ACAB to CABG. 3) early post-operative complications: Intensity of pain, hospitalization days, wound infection, CNS complications, pneumonia, ventricular fibrillation and in-hospital mortality. Early postoperative period was defined as 30 days after operation. Results were statistically analyzed by statistical

Table 1. Patient characteristics

		Patient number	Male	Female	Female/male ratio	Mean age	Lethal outcome in numbers	Lethal outcome in %
Both groups	Total	760	576	184	0,33	63.9	10	1,3%
Group I	Endo-ACAB	162	122	40	0,33	64,3±5	2	1,24%
Group II	CABG	598	451	144	0,33	63,8±6	8	1,34%

Table 2. Patient characteristics according to underlying diseases

		Patient number	Diabetes mellitus	Arterial Hypertension I	Arterial Hypertension II	Arterial Hypertension III	Arterial Hypertension IV	Mean ejection fraction
Group I	Endo-ACAB	162	32 %	7%	30%	59%	4%	45,8± 3,4%.
Group II	OPCABG	598	29 %	8%	32%	57%	3%	46,3±3,8%.

Table 3. Early post-operative complications in each group

		Patient number	Pain intensity	Pneumonia	Atrial fibrillation	Stroke	Surgical wound infection	Mean in hospital days
Group I	Endo-ACAB	162	5±1	1 (0,6%)	3 (1,9%)	0	0	4,8±1,2
Group II	CABG	598	5±1	6 (1%)	11 (1,8%)	6 (1%)	6 (1%)	8,4±1,9

hypothesis testing with statistical level 5. Intensity of pain was measured with 10 score system.

Results and their discussion. Totally 760 cases, 576 men and 184 women were studied. Mean age of patients was 63.9 years. Total lethal outcome was registered in 10 cases (1,3%) all of them in early post-operative period.

Endo-ACAB was performed in 162 cases, 122 men and 40 women (female/male ratio 0,33). Mean age of the patients 64,3±5 years. The lethal outcome in this group was detected in 2 patients (1,24%).

CABG was performed in 598 cases, 451 men and 144 women (female/male ratio 0,33). Mean age on the patients in this group was 63,8±6 years. The lethal outcome was seen in 8 patients (1,34%), Table 1.

In Endo-ACAB group single vessel grafting was made in 65 cases (40%) and in 97 cases (60%) hybrid revascularization strategy was applied.

In off-pump CABG group single- vessel graft was made in 22 (3,5%), 2 grafts in 165 (27,5%), 3 grafts in 304 (51%) cases, 4 grafts in 101(17%) and 5 grafts in 6 (1%) cases.

Regarding other patient characteristics in endo-ACAB group diabetes mellitus was present in 32%, arterial hypertension 1 in - 7% arterial hypertension 2 in 30%, arterial hypertension 3 in 59% and arterial hypertension 4 in 4% of patients. Mean ejection fraction was – 45,8%;

In CABG group diabetics mellitus in 29%, arterial hypertension 1 - 8%, arterial hypertension 2 in 32%, arterial hypertension 3 in 57%, arterial hypertension 4 in 3% and mean ejection fraction 46,3% respectively. (Table 2).

No intraoperative mortality was detected in both groups. Intraoperative switch from Endo-ACAB to CABG was made in 3 cases (2,5%): in 2 cases because of diffuse pleural adhesion and in one case due to left ventricular fibrillation.

Postoperative characteristics were as follows: in Endo-ACAB group: intensity of pain was 5 points, no surgical wound infection or stroke detected, pneumonia – 1 cases (0,6%), atrial fibrillation and flutter– 3 cases (1,9%), mean days of hospital stay was 4,8±1,2 days, lethal outcome was seen in 2 patients (1,24%).

In CABG group: intensity of pain was 5 points, surgical wound infection detected in 6 cases (1%), stroke - 6 (1%) cases, pneumonia – 6 (1%) cases, atrial fibrillation and flutter– 11 (1,8%), mean days of hospital stay was 8,4 days, Lethal outcome was seen in 8 patient (1,34%), Table 3.

No statistically significant difference was revealed in female/male ratio, mean age of patients and lethal outcome as well as presence of diabetes mellitus and arterial hypertension between the study groups. Mean ejection fraction was slightly lower in endo-ACAB group but statistical analysis showed no significant difference. These findings are suggesting that patients in both groups had similar risk-factors preoperatively.

Moreover, no statistical difference was seen in early postoperative complications like pneumonia, stroke, fibrillation or early mortality. Statistical analyses revealed significant lower rate of surgical wound complication and hospital stay in Endo-ACAB group. Respectively severely of pain was similar in Endo-ACAB group compared with CABG.

We have found that patients who had undergone Endo-ACAB had statistically significant lower surgical wound complications and hospital stay. On the other hand, they had the same early post-operative complications like pneumonia, fibrillation, stroke, pain or mortality as patients who had undergone OPCABG.

To conclude Endo-ACAB has significantly lower rate of early postoperative complications compared to OPCABG.

REFERENCES

1. “გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებების რისკ-ფაქტორები” დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი. განახლებადი ინტერნეტ-რესურსი www.ncdc.ge
2. Harrison’s Principles of Internal Medicine, 18TH Edition, p. 4052
3. Global atlas of cardiovascular disease prevention and control. Editors: WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization. Number of pages: 164. Publication date: 2011
4. Moss et al. Hybrid Coronary Revascularization for Multives-

- sel Coronary Artery Disease: Strategies and Outcomes. J Clin. Exp. Cardiology, 2013, S7.
5. Coronary care manual. Thompson, Peter L. 2010. Chapter 59. 443.
6. Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease. A. Reppini, M. Tespili, A. Saino, I. Kotelnikvo, A. Moggi, L. Di Bacco, C. Muneretto, European J. of Cardio-Thoracic Surgery 44; 2013.
7. Calafiore AM, Di Giammarco G, Teodori G, et al. Midterm results after minimally invasive coronary surgery (LAST operation). J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;115:763-771.
8. Anderson CA, Rodriguez E, Chitwood WR Jr. Robotically assisted coronary surgery: what is the future? Curr Opin Cardiol. 2007;22:541-544.
9. Boyd WD, Kodera K, Stahl KD, et al. Current status and future directions in computer-enhanced video- and robotic-assisted coronary bypass surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2002;14:101-109.
10. Yugal Kishore Mishra, Jatin Yadav. Hybrid myocardial revascularization. Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. December 2018, Volume 34, Supplement 3, pp 310-320. Review Article.
11. The top 10 causes of death. 24 May, 2018. WHO internet resource. www. Who.int/news-room/fact-sheets/

SUMMARY

COMPARISON OF EARLY POST-OPERATIVE PERIOD OF ENDO-ACAB WITH OFF-PUMP CABG: RETROSPECTIVE STUDY CONDUCTED AT TBILISI HEART AND VASCULAR CLINIC

¹Oniani B., ¹Beselia K., ¹Shaburishvili T., ¹Shaburishvili N., ²Megreladze I.

¹Tbilisi Heart and Vascular Clinic; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Our aim was to compare early post-operative period of Endo-ACAB with OPCABG. We retrospectively studied 760 cases of all patients who had undergone urgent or planned coronary artery bypass grafting at the "Tbilisi Heart and Vascular Clinic" from November 2015 till November 2017. Patients were divided into two groups: first group patients who had undergone Endo-ACAB and second group patients who had undergone OPCABG. Early postoperative complications including pneumonia, stroke, ventricular fibrillation, pain intensity, wound infection and hospital stay were studied.

After analyzing both groups of the patients we concluded that no statistically significant difference was revealed in presence of preoperative risk-factors like diabetes mellitus and arterial hypertension between the study groups.

Mean ejection fraction was slightly lower in Endo-ACAB group but statistical analysis showed no significant difference.

Moreover, no statistical difference was seen in early postoperative complications like pneumonia, stroke, ventricular fibrillation or early mortality. Respectively severity of pain was similar in Endo-ACAB group compared with CABG.

Statistical analyses revealed significant lower rate of

surgical wound complication and hospital stay in Endo-ACAB group. In both groups no intraoperative mortality was detected.

To conclude Endo-ACAB has significantly lower rate of early postoperative complications compared to OPCABG according to the date of "Tbilisi Heart and Vascular Clinic".

Keywords: coronary artery bypass grafting, Endo-ACAB, OPCABG, postoperative complications.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ - ENDO-ACAB И OFF-PUMP CABG

¹Онiani Б.Г., ¹Беселия К.В., ¹Шабуршвили Т.Ш., ¹Шабуршвили Н.Т., ²Мегреладзе И.И.

¹Тбилисская сердечно-сосудистая клиника; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности методов аортокоронарного шунтирования - ENDO-ACAB и OFF-PUMP CABG.

Изучены медицинские карты 760 пациентов, госпитализированных в «Тбилисскую сердечно-сосудистую клинику» с ноября 2015 года по ноябрь 2017 года, которым проведены операции шунтирования коронарных сосудов – как неотложные, так и по плановым показаниям. Пациенты в зависимости от вида операционного вмешательства разделены на две группы: I группа - пациенты, которым проведено эндоскопическое аортокоронарное шунтирование коронарной артерии (EndoACAB); II группа - шунтирование коронарной артерии без искусственного кровообращения (Off-Pump CABG). На первом этапе запланировано сравнение частоты осложнений раннего послеоперационного периода: инфицирование раны, пневмония, фибрилляция желудочков, инсульт, сроки стационарного лечения, интенсивность болевого синдрома, летальность.

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов обеих групп наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии выявлено с одинаковой частотой. У пациентов I группы средняя фракция изгнания была чуть ниже, в сравнении со II группой, хотя статистически значимой разницы не зафиксировано.

Среди осложнений раннего послеоперационного периода в группе EndoACAB реже наблюдалась инфекция после хирургического разреза и не отмечался диастаз раны, значительно были сокращены сроки пребывания пациентов в стационаре. В обеих группах одинаково наблюдалась частота летальности, пневмонии, случаи фибрилляции желудочков и инсульта и интенсивность боли. Случаи интраоперационной смертности ни в одной группе не зафиксированы.

Таким образом, опираясь на данные «Тбилисской сердечно-сосудистой клиники» следует заключить, что эндоскопическое аортокоронарное шунтирование коронарной артерии характеризуется более низким числом осложнений в раннем послеоперационном периоде в сравнении с шунтированием коронарной артерии без искусственного кровообращения.

რეზიუმე

Endo-ACAB-ის ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის შედარება off-pump CABG-სთან: რეტროსპექტიული კვლევა თბილისის გულის და სისხლძარღვთა კლინიკის ბაზაზე

¹ბ. ონიანი, ¹კ. ბესელია, ¹თ. შაბურიშვილი,
¹ნ. შაბურიშვილი, ²ი. მეგრელიძე

¹თბილისის გულის და სისხლძარღვთა კლინიკა;
²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა Endo-ACAB-ის და off-pump CABG-ის ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის შედარება.

შესწავლილი იყო 2015 წლის ნოემბრიდან 2017 წლის ნოემბრის ჩათვლით „თბილისის გულის და სისხლძარღვთა კლინიკაში“ ჰოსპიტალიზებული 760 პაციენტის სამედიცინო ბარათი, რომელთაც გადაუდებელი, ან გეგმიური ჩვენებით ჩაუტარდათ კორონარული არტერიების შუნტირების ოპერაცია. პაციენტები ოპერაციული ჩარევის ტიპის მიხედვით დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი პაციენტები - რომლებსაც ჩაუტარდა EndoACAB და II ჯგუფი, რომლებსაც ჩაუტარდათ Off-Pump CABG. თავდაპირველად შედარდა ორივე ჯგუფში ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის გარ-

თულებების სისშირე: ქირურგიული ჭრილობის ინფექცია, პნევმონია, პარკუჭთა ფიბრილაცია, ინსულტი, ტკივილის სინდრომის ინტენსივობა, სტაციონარში გატარებული საწოლ-დღეები და სიკვდილობა.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ორივე ჯგუფში პაციენტებს თანაბარი სისშირით აღენიშნებოდათ შაქრიანი დიაბეტი და არტერიული ჰიპერტენზია. Endo-ACAB-ის ჯგუფის პაციენტებში საშუალო განდევნის ფრაქცია მცირედ დაბალი იყო, თუმცა სტატისტიკურმა ანალიზმა სარწმუნო განსხვავება არ გამოავლინა. არცერთ ჯგუფში ინტრაოპერაციული სიკვდილობა არ დაფიქსირებულა.

ადრეული პოსტოპერაციული პერიოდის გართულებებიდან Endo-ACAB-ის ჯგუფში სარწმუნოდ დაბალი იყო ქირურგიული ჭრილობის ინფექცია და დიასტაზი. ამავდროულად Endo-ACAB-ის შემდეგ პაციენტებმა სარწმუნოდ ნაკლები საწოლ-დღე დაჰყვეს ჰოსპიტალში. ორივე ჯგუფში თანაბარი იყო ადრეული პოსტოპერაციულ გართულებები: პნევმონია, პარკუჭთა ფიბრილაცია ინსულტი, ქირურგიული მიდამოს ტკივილი და ადრეული სიკვდილობა. არცერთ ჯგუფში ინტრაოპერაციული სიკვდილობა არ დაფიქსირებულა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად მოღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ Endo-ACAB-ს აქვს შედარებით ნაკლები ადრეული პოსტოპერაციული გართულებები მომუშავე გულზე ჩატარებული CABG-თან შედარებით.

MORPHOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF OVARIAN SEROUS BORDERLINE TUMORS

Munjshvili V., Barabadze E., Musashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Ovarian carcinoma represents 7th most common cancer in women, and most lethal malignancy amongst gynaecological tumors. There are more than 200 000 cases diagnosed each year worldwide. 90% of ovarian tumors are epithelial malignancies, from which only 15% of cases are diagnosed at earlier stage of the disease [1].

Borderline ovarian tumors (BOTs) are tumors of epithelial origin, which show the intermediate features between benign cystadenomas and adenocarcinomas. They were first described as "semi-malignant" tumors in 1929 by HC Taylor [2]. In 1973 BOTs were classified by the World Health Organization (WHO) as 'low malignant potential ovarian tumors and in 2003 they were reclassified as 'borderline tumors' [3]. BOTs comprise of approximately 15-20% of all atypical proliferations in the ovary and 4-14% of ovarian epithelial tumors [4]. Even though serous cystadenoma can progress to BOT and finally to serous low-grade carcinoma, these three tumors are recognised as separate entities, which differ in biological behaviour and require different clinical management strategies [4,5]. Most of the BOT cases are at first encountered by general gynaecologists, which leads to inappropriate treatment and delayed management by gynaecologic oncologists. Therefore, early recognition and diagnosis of BOTs are important for the proper management of patients, to avoid disease progression and relapse.

Histologically, there are two major types of BOTs: serous-papillary and mucinous. In our current study we aimed to investigate the morphophenotypic characteristics of ovarian serous-papillary borderline tumors. By definition, serous-papillary BOTs are serous tumors with low malignant potential, which are characterised by broad, hierarchically branching papillae, focally covered by stratified epithelium with mild to moderate atypia and with few mitoses. It is not possible to reliably distinguish benign, borderline and malignant ovarian tumors by gross examination. Microscopically, in addition to above mentioned features, usually there is no stromal invasion. However, in some cases microinvasion might be present. Some cases are also characterised with the presence of invasive implants. Associated low-grade serous carcinoma component might be also detectable in some patients. The immunophenotype of serous-papillary BOTs are not well characterised, as well as there is very limited information about phenotypic similarities and/or discrepancies of ovarian serous BOTs to benign cystadenomas and serous adenocarcinomas [4].

Aim of our study was to analyse morphophenotypic characteristics of ovarian serous BOTs, together with benign cystadenomas and low and high grade serous adenocarcinomas.

Material and methods. Study included altogether 80 patients, diagnosed between the years of 2015 – 2018, from which

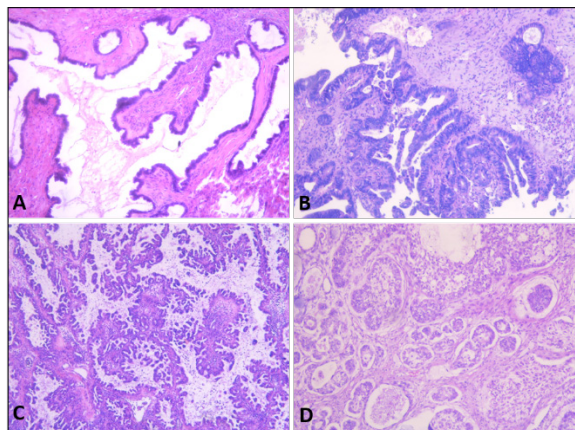
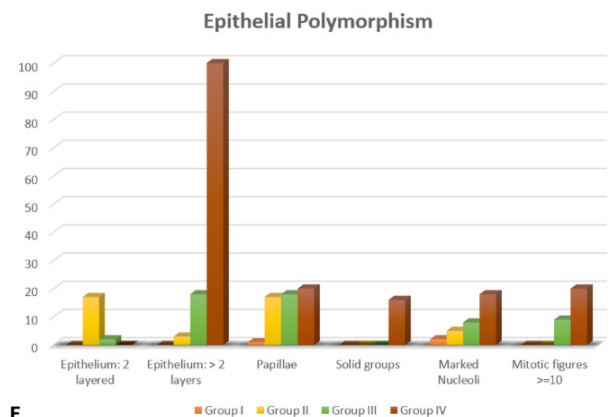


Fig. 1. A. Serous Cystadenoma, small papillae are covered with one layered epithelia, H&E, x200,
B. Serous BOT, papillae are covered with two layered epithelia, H&E, x200,
C. Low grade serous carcinoma, branching papillae formation, and >2 layered epithelia, H&E, x200
D. High grade serous carcinoma, formation of solid groups, H&E, x200;
E. distribution of epithelial polymorphism criteria in groups



20 cases were serous cystadenomas (group I), 20 cases - serous BOTs (group II), 20 cases - low grade serous adenocarcinomas (group III) and 20 cases - high grade serous adenocarcinomas (group IV). The age of patients was ranged from 10 to 80, with the median age of 56.

Formalin fixed and paraffin embedded surgical tissue material were retrieved from the archives of the department of pathology, N. Kipshidze central university clinic, Tbilisi, Georgia. Routine haematoxylin and eosin stained slides were revised and classified by two independent pathologists (V.M., T.M.). Alcian-blue staining was used to distinguish serous BOTs from mucinous BOTs (the latter is positive for Alcian-blue staining). In addition, morphological features such as the stratification of surface epithelium and number of mitotic figures were evaluated in 20 high power fields (x200).

Immunohistochemistry. 4µ FFPE tissue sections were deparaffinized in xylene and rehydrated by using serial dilutions of ethanol (96%, 80%, 70%) and heat mediated antigen retrieval has been performed. Antibodies against the following antigens were used: CK7 (OV-TL 12/30); CK20 (Ks.20.8) ; WT1 (WT49); Vimentin (V9); CDX2, CEA (polyclonal), ER (6F11); cyclin D1 (P2D11F11), BCL2 (bcl2/100/D5), E-kadherin (36B5), calretinin (5A5); CA125; Ki67(MM1); P53 (DO7). Immunohistochemical staining was evaluated in 20 high power fields (x200) for each marker in each case and the average number of positive cells were recorded.

Comparisons between different groups has been performed by the use of Kruskal-Wallis test and non-parametric correlations have been estimated by Spearman's rank test. In all tests, p values ≤ 0.05 considered as significant. Statistical analysis of data has been performed using SPSS 19 statistical program.

Results and their discussion. The analysis of epithelial stratification identified the presence of single layered epithelia in 20/20 cases (100%) of serous cystadenomas and in 3/20 cases (15%) of serous BOTs. The presence of single layered epithelium was not detected in low and high grade serous adenocarcinomas. Two layered epithelium was present in 0 cases (0%) of serous cystadenomas, in 17/20 cases (85%) of serous BOTs and in 2/20 (10%) cases of low grade serous adenocarcinomas. Epithelium with more than two layers were presented in 18/20 (90%) low grade serous adenocarcinomas and in all cases of (100%) high grade serous adenocarcinomas.

Weak epithelial polymorphism, including the presence of nucleoli was detected in 2/20 (10%) cases of serous cystadenomas. Only one case (5%), presented with papillae formation and there were no mitotic figures or solid growth in case of serous cystadenomas. In serous borderline BOTs presence of marked nucleoli were detected in 5/20 (25%) cases, moderately prominent nucleoli were present in 11/20 (55%) cases and there were no nucleoli detectable in 7/20 cases (35%). Papillae with complex architecture were detected in 17/20 cases (85%).

In group III of low grade serous carcinomas, marked nucleoli were present in 8/20 (40%) cases and moderately prominent nucleoli in 13/20 cases (65%). Complex papillae were detected in 18/20 (90%) of cases and there were 2 to 10 mitotic figures in all cases in x200 HPF. There was no solid growth present. In group IV, high grade serous carcinoma, marked nucleoli were present in 18/20 (90%) cases and moderately prominent nucleoli were present in 2/20 (10%) cases. 10 to 20 mitotic figures were present in x200 HPF. Solid groups were present in 17/20 (85%) of cases. Images of each tumor type is given in figure 1A-D and the graphical representation of the distribution of epithelial polymorphism features is given in Fig. 1E.

Cell proliferation and apoptosis markers. The immunohistochemical study of Ki67 and cyclin D1 cell proliferation markers and apoptotic marker BCL2 showed following results: in group I, serous cystadenomas mean Ki67 positivity was 2.5%, from which minimal, 1.5-2% Ki67 nuclear positivity was seen in 12/20 (60%) cases, whilst in rest of the cases (8/20, 40%) Ki67 showed about 3-4% positivity. In group II, serous BOTs -mean Ki67 positivity was 9%, from which 2-3% positivity was seen in 2/20 (10%) cases, 6-8% positivity in 11/20 (55%) cases and 10-12% positivity was seen in 7/20 (35%) cases. In group III, low grade serous carcinoma mean Ki67 positivity was 23%, from which 13-15% was detected in 5/20 (25%) cases, 20-25% was detected in 8/20 (40%) of cases and in rest of the 7/20 (35%) cases Ki67 positivity was 28-33%. In group IV, high grade serous carcinoma, Ki67 mean positivity was 41%, from which 27-32% positivity was detected in 2/20 (10%) of cases, 36-45% positivity in 8/20(40%) of cases and 45% positivity in 10/20 (50%) of cases. Cyclin D1 was positive in only one case (5%) in 4% of nuclei in group I, 3/20 (15%) cases, with the mean positivity of 9% in group II, cyclin D1 positivity of 15-25% was detected in 8/20 (40%) cases and 25-35% positivity

in 6/20 (30%) of cases in group III, and cyclin D1 positivity 35-45% was seen in 14/20 (70%) cases in group IV. BCL2 was positive in 17/20 (85%) of cases in group I, 13/20 (65%) of cases in group II, 7/20 (35%) cases in group III and one (5%) case in group IV. Graphical representation of the distribution of apoptosis and proliferation markers is given in figure 1A and image of immunohistochemical expression of Ki67 in serous BOT is given in figure 1B.

Immunohistochemical expression of P53 and WT1. Mutant p53 was not detected in groups I and II. In group III 18-22% P53 positivity was detected in 11/20 (55%) of cases and 25-30% of positivity was detected in 7/20 (35%) of cases. Mean positivity was 23.5%. In group IV, P53 29-35% expression was detected in 16/20 (80%) of cases, with the mean positivity of 32%. WT1 positivity was seen in 8/20 (40%) cases in group I, in 14/20 (70%) cases in group II and in 15/20 (80%) cases in group III and IV. Graphical representation of the distribution of p53 and WT1 is given in figure 1A and the images of the immunohistochemical expression of WT1 and mutated p53 are given in figure 1C and D respectively.

Epithelial and mesenchymal markers. CK7 was positive in 18/20 (90%) of cases in group I, in 16/20 (80%) cases in group II, in 18/20 (90%) cases in group III and in 19/20 (95%) cases in group IV. CK20 was positive in one case (5%) in group I, one case (5%) in group II and in one case (5%) in group IV pa-

tients. In group III, CK20 was detected in 5/20 (25%) of cases. E-cadherin was positive in 19/20 (95%) in groups I and II, in 16/20 (80%) in group III and in 9/20 (45%) cases in group IV patients. Vimentin was negative in groups I and II. It was positive in 2/20 (10%) cases in group III and in 8/20 (40%) cases in group IV patients. Calretinin was detected in 18/20 (90%) cases in I group, in 14/20 (70%) cases in group II, in 2/20 (10%) of cases in group III and in one (5%) case in group IV. CDX2 was detected in one (5%) case in group I, 3/20 (15%) in group II, in 4/20 (20%) of cases in group III and in one (5%) case in group IV. Heat map of the distribution of epithelial and mesenchymal markers are given in Figure 1A. The image of the immunohistochemical expression of CK7 in low grade serous carcinoma is given in figure 1D. The images of the immunohistochemical expression of E-cadherin in low grade and high grade serous carcinoma is given in figure 1F and G respectively.

ER, CEA and CA125. ER positivity was detected in 11/20 (55%) of cases in I group, 15/20 (75%) of cases in II group, in 13/20 (65%) in group III and 6/20 (30%) cases in group IV patients. CEA was negative in group I. It was detected in 2/20 (10%) patients in group II, in 5/20 (25%) in group III and 8/20 (40%) in group IV patients. CA125 was positive in one case (5%) in group I and II, 5/20 (25%) in group III and 9/20 (45%) in group IV patients. Graphical representation of the distribution of ER, CEA and CA125 are given in Figure 2A.

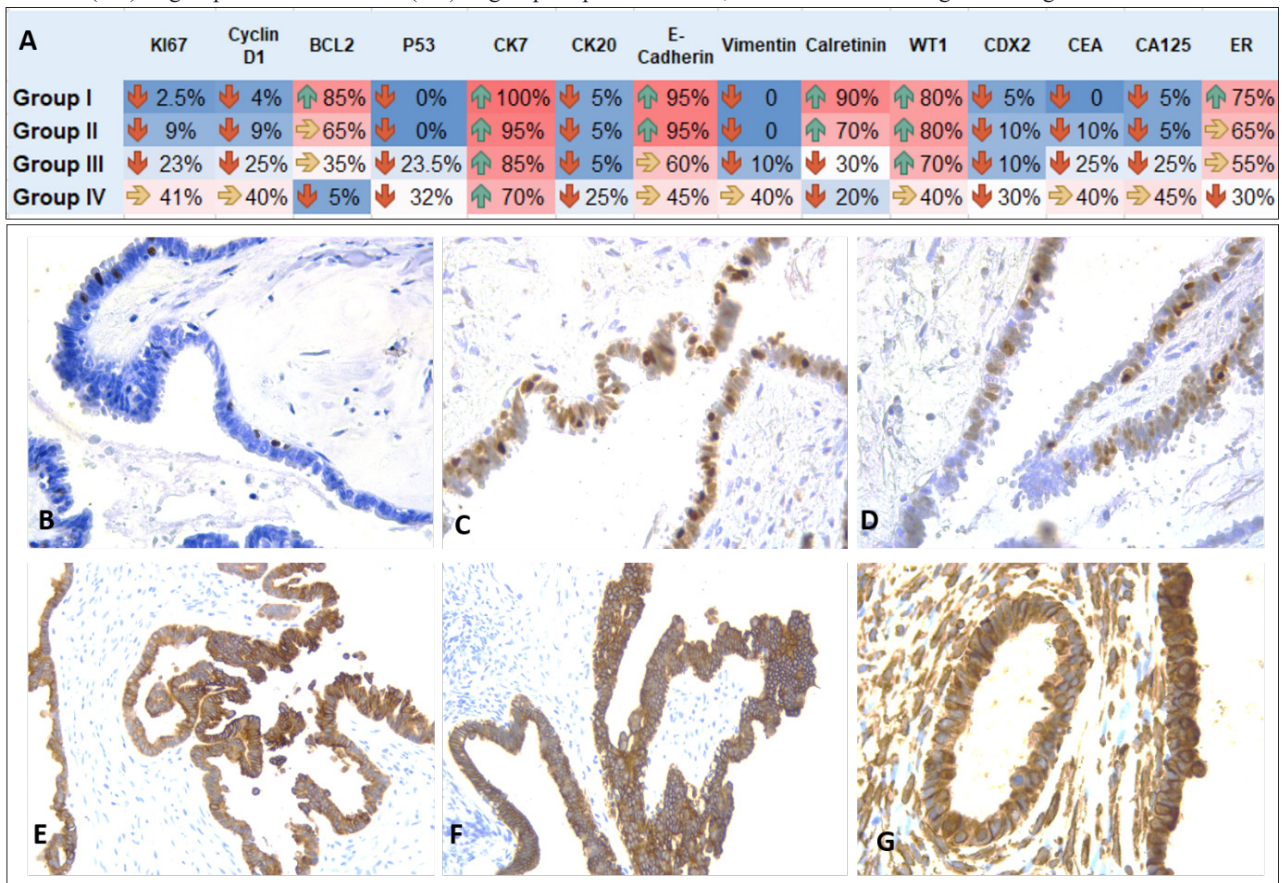


Fig. 2. A. distribution of studied immunohistochemical markers in groups. Red cells and green arrows indicate highest percentage of positive cases, blue cells and red arrows indicate lowest percentage of positive cases.

B. Ki67 expression in serous BOT; IHC, x200,

C. WT1 expression in serous BOT, IHC, x200, D. p53 expression in low grade serous carcinoma, IHC, x200,

E. CK7 expression in low grade serous carcinoma, IHC, x200,

F. E-cadherin is expressed in epithelial cells of low grade serous carcinoma,

G. E-cadherin is expressed not only in epithelial but also in stromal cells in high grade serous carcinoma

We have performed the profound histomorphological and immunohistochemical investigation of ovarian serous BOTs. To the best of our knowledge we are first who performed such a systematic study specifically on serous BOTs. Most of the studies include serous BOTs together with their mucinous counterparts. The results of histomorphological investigation showed that most of the cases of serous BOTs are distinguished by the presence of two layered epithelia. However, in minority of cases epithelia with more than two layers can be present similar to low grade serous carcinomas. The presence of papillae is also characteristic of serous BOTs and low and high grade serous carcinomas. One recent population based study showed that the presence of serous BOT with micropapillary architecture is associated with increased risk of the development of serous carcinoma, compared to serous BOTs without micropapillary architecture [6]. Extent of micropapillary architecture may vary in serous BOTs from 15%, 40% and etc. [7].

In our studied cohort of serous BOTs, 85% of cases were presented with different percentage of complex papillary architecture. The comparison of the extent of micropapillary architecture with the risk of serous carcinoma development and survival outcomes in case of serous BOT, represent an interesting subject for further studies. The major distinguishing histomorphological feature of serous BOTs from benign cystadenomas in our series were the presence of two layered epithelia. The major distinguishing feature of serous BOTs from low grade serous carcinomas was the absence of mitotic figures and from high grade serous carcinoma was the absence of solid growth.

Immunohistochemical investigation showed, that the proliferation markers Ki67 [8] and cyclin D1 [9] are slightly higher compared to benign serous cystadenoma and relatively lower compared to low grade and markedly lower compared to high grade serous carcinomas. Similar to the study of Giurgea et al. [10] who did not find a significant difference in Ki67 labelling index between serous BOTs and low grade serous carcinomas, the difference between Ki67 index between mentioned entities was not significant in our cohort as well. Cyclin D1 followed an exact the same distribution pattern between groups as Ki67. Therefore, these proliferative markers are not useful for distinguishing serous BOTs from either benign cystadenomas or from low-grade serous cystadenomas. The apoptotic potential, represented by the presence of BCL2 protein [11] is high in serous BOTs similar to cystadenomas and with the difference from low and high grade serous carcinomas. Our data is in agreement in previous reports, which also showed higher apoptotic potential in benign epithelial lesions, compared to their malignant counterparts [12]. Therefore, the expression of BCL2 might represents useful marker for the benign behaviour of serous BOTs. The antibody we used against p53 is the cocktail of mutant and normal p53. Therefore, P53 immunohistochemical expression is characterised with three different staining patterns, such as complete absence of staining, wild type positivity and high expression of p53, with different significance. The low or absent expression of p53 indicates the loss of p53 and therefore mutant p53. Wild type expression indicates, which is p53 moderate expression in 60-70% cells indicates the presence of wild type, aka. Normal p53 and the strong dark expression of p53 indicates the presence of mutant p53[13]. In our studied cases, the presence of mutant p53 was not detected in benign serous cystadenomas and in serous BOTs, whilst it was relatively higher in low and high grade serous carcinomas. This data is in agreement with the data from Giurgea et al., who also demonstrated the marked difference in p53 positivity between benign and malig-

nant serous ovarian neoplasms [10]. Yemelianova et al., did not study the expression of p53 in serous ovarian BOTs, however her study also confirmed the high expression of mutant p53 in case of high grade serous carcinomas [14].

Epithelial and mesenchymal markers were also differentially expressed in different groups with some significant overlapping zones. CK7 was highly expressed in all groups, with slight decrease in group IV, high grade serous adenocarcinoma. CK20 and CDX2 expression was equally low in groups I-III and was increased in group IV. Cytokeratin 7 and 20 are expressed with the similar pattern in intestinal metastatic tumors and ovarian tumors of primary origin [15]. Whilst CDX2 is significantly more lower in primary ovarian tumors compared to intestinal metastatic tumors[15]. Similar to the literature the overall expression of CDX2 was low in all studied groups, however it was lightly increased in primary high grade serous carcinoma, potentially due to dedifferentiated nature of this entity. Calretinin and E-cadherin expression were decreased in group IV. However, in group IV, E-cadherin positivity was found not only in epithelial, but also in stromal cells, which indicates an increased malignant potential. Calretinin is considered as an additional marker in differential diagnosis of ovarian neoplasms, together with WT1 [15,16]. Vimentin was positive in group III and IV patients. Carcinoembryonic antigen (CEA) was slightly increased in serous BOTs and more increase was prevalent in group III and IV. CA125 expression was seen only in one patient in group I and II, and an increased expression was seen in groups III and IV. ER expression was decreased in group IV. The increased expression of CEA and CA125 indicates increased malignant potential in ovarian tumors[17, 18]. Providing that one case of ovarian BOT was positive for CA125 in our cohort, we suggest that this marker should be used as the indicator of malignant potential of serous ovarian BOTs.

Conclusions. Ovarian serous borderline tumors (BOTs) are characterised with variable histomorphological characteristics and immunohistochemical phenotype. The results of our study indicates that in particularly example number of stratified epithelium layers and micro papillary architecture should be taken into account when assessing malignant potential of serous BOTs. As for immunohistochemistry, absence of mutant p53, high BCL2 and lower CA125 expression might be used as an indicator of benign behaviour of serous BOTs. Ki67 labelling index and Cyclin D1 expression is only slightly different from serous cystadenomas, therefore these markers may not provide definite distinction between these two entities.

REFERENCES

1. Brett R.M., Jennifer P.B., Thomas S.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. // *Cancer Biol. Med.* 2017; 14(1): 9–32.
2. Taylor H. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. // *Surg Gynecol Obs.* 1929; 48: 204–230.
3. Ellis I.O. Pathology and Genetic of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, WHO Classification of Tumours. // *Invasive Breast Carcinoma.*- 2003; 18–19, 23–43.
4. Hauptmann S., Friedrich K., Redline R., Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria.// *Virchows Arch.* 2017; 470(2): 125–142.
5. Salani R., Khanna N., Frimer M., Bristow R.E., may Chen L. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. // *Gynecol. Oncol.* 2017; 146(1): 3-10.

6. Russell R.J.K., Vang M., Ch.G. Hannibal R.J.K., Junge J., Frederiksen K., Kjaer S.K. Long-term Behavior of Serous Borderline Tumors Subdivided into Atypical Proliferative Tumors and Non-invasive Low-grade Carcinomas: A Population-based Clinicopathologic Study of 942 Cases. // *Am J Surg Pathol.* 2017; 41(6): 725–737.
7. Malpica A., Longacre T.A. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. // *Pathology* 2018; 50(2): 205–213.
8. Sobacki M. et al. Cell-cycle regulation accounts for variability in Ki-67 expression levels. // *Cancer Res.* 2017; 77(10): 2722-2734.
9. Ahlin C., Lundgren C., Embretsen-Varro E., Jirstrom K., Blomqvist C., Fjallskog M.-L. High expression of cyclin D1 is associated to high proliferation rate and increased risk of mortality in women with ER-positive but not in ER-negative breast cancers. // *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 164(3): 667–678.
10. Giurgea L.N., Ungureanu C., Mihailovici M.S. The immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelialborderline tumors. Correlation with clinicopathological factors. // *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2012; 53(4): 967–973.
11. Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018; 500(1): 26-34.
12. Anderson N.S., Turner L., Livingston S., Chen R., Nicosia S.V., Kruk P.A. Bcl-2 expression is altered with ovarian tumor progression: An immunohistochemical evaluation. // *J. Ovarian Res.* 2009; 2(1): 1–11.
13. Kuhn E. et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma-evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. // *J. Pathol.* 2012; 226(3): 421-426.
14. Yemelyanova A. et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: An immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. // *Mod. Pathol.* 2011; 24(9): 1248–1253.
15. Vang R. et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: Comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. // *Mod. Pathol.* 2006; 19(11): 1421–1428.
16. Cathro H.P., Stoler M.H. The utility of calretinin, inhibin, and WT1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors. // *Hum. Pathol.* 2005; 36(2): 195–201.
17. Mouhamed H.A. The Diagnostic Utility of Immunohistochemistry in Undifferentiated Ovarian Carcinoma. // *Arch. Cancer Res.* 2017; 5(2): 1–9.
18. Scholler N., Urban N., Gene C. CA125 in Ovarian Cancer Nathalie. // *Biomark. Med.* 2010; 1(4): 513–523.
19. Guo J., Yu J., Song X., Mi H. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: A meta-analysis. // *Open Med.* 2017; 12(1): 131–137.

SUMMARY

MORPHOPHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF OVARIAN SEROUS BORDERLINE TUMORS

Munjshvili V., Barabadze E., Musashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Borderline ovarian tumors (BOTs) represent particular challenge for diagnosis and clinical management as they are char-

acterized with the features of both benign cystadenomas and malignant carcinomas. The aim of our study was to investigate histomorphological and immunohistochemical characteristics of ovarian serous-papillary borderline tumors, compared to serous cystadenomas and low- and high-grade serous carcinomas. Altogether, 80 formalin fixed and paraffin embedded tissue specimens, distributed in four groups, including serous cystadenoma (group I), serous BOTs (group II), Low (group III) and high (group IV) grade serous carcinomas, were investigated by standard immunohistochemistry, using antibodies against CK7, CK20, WT1, Vimentin, CDX2, CEA, ER, cyclin D1, BCL2, E-cadherin, calretinin, CA125, Ki67, P53. Study results showed, that ovarian serous BOTs are characterized with slightly increase proliferative potential compared to benign cystadenomas, whilst apoptotic potential is retained with the difference from malignant serous carcinomas. p53 mutation is not present, as well as the expression of Vimentin. Overall, ovarian serous BOTs are characterized with highly variable immunohistochemical phenotype and the use of multiple immunohistochemical markers are recommended for the differential diagnosis from low grade serous carcinomas and benign cystadenomas.

Keywords: ovarian borderline tumors, serous cystadenoma, low grade serous carcinoma, high grade serous carcinoma, immunophenotype.

РЕЗЮМЕ

МОРФО-ФЕНОТИПНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА ПОГРАНИЧНОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Мунджишвили В.В., Барабадзе Е.Р., Музашвили Т.З., Гачечиладзе М.Д., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Опухоли яичника пограничной злокачественности представляют особую сложность как с точки зрения диагностики, так и клинического менеджмента; с одной стороны, они характеризуются свойствами доброкачественной цистаденомы, а с другой - злокачественной карциномы.

Целью исследования явилось определить гистоморфологические и иммуногистохимические характеристики серозно-папиллярных опухолей яичника пограничной злокачественности и их сравнение с доброкачественными цистаденомами и с серозными злокачественными карциномами яичника.

Изучены тканевые материалы 80 пациентов, которые были распределены в 4 группы: серозные цистаденомы (I группа), серозные опухоли пограничной злокачественности (II группа), серозные карциномы низкой степени злокачественности (III группа), серозные карциномы высокой степени злокачественности (IV группа). Проведено стандартное иммуногистохимическое исследование с использованием следующих маркеров: CK7, CK20, WT1, виментин, CDX2, CEA, ER, циклин D1, BCL2, E-кадгерин, кальретинин, CA125, Ki67 и P53.

Результаты исследования показали, что опухоли яичника пограничной злокачественности характеризуются чуть более высокой пролиферативной активностью, чем доброкачественные цистаденомы, а способность апоптоза характеризуется высокой степенью в отличие от злокачественных опухолей. Мутации P53 и экспрессии виментина не отмечаются.

Таким образом, опухоли яичника пограничной злокачественности характеризуются весьма вариабельным иммуногистохимическим фенотипом, что диктует необходимость использования множественных иммуногистохимических маркеров для дифференциальной диагностики доброкачественной серозной цистаденомы от серозной карциномы низкой степени злокачественности.

რეზიუმე

საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების მორფოლოგიურ-ფენოტიპური მახასიათებლები

ვ. მუნჯიშვილი, ე. ბარაბაძე, თ. მუზაშვილი,
მ. განჩინილაძე, გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები წარმოადგენენ განსაკუთრებულ სირთულეს როგორც დიაგნოსტიკური, ისე კლინიკური მენჯემენტის თვალსაზრისით, ხასიათდებიან, ერთის მხრივ, კეთილთვისებიანი ცისტადენომის, ხოლო, მეორეს მხრივ, ავთვისებიანი კარცინომის მახასიათებლებით.

კვლევის მიზანს შეადგენდა საკვერცხის სეროზულ-პაპილური მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეების პისტომორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური მახასიათებლების შესწავლა და მათი შედარება საკვერცხის კეთილთვისებიან ცისტადენომებთან და საკვერცხის სეროზულ ავთვისებიან კარცინომებთან.

სიათებლების შესწავლა და მათი შედარება საკვერცხის კეთილთვისებიან ცისტადენომებთან და საკვერცხის სეროზულ ავთვისებიან კარცინომებთან.

გამოკვლეულია 80 პაციენტის ფორმალინში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული ქსოვილოვანი მასალა, რომელიც განაწილებული იყო ოთხ საკვლეფ ჯგუფში: სეროზული ცისტადენომა (I ჯგუფი), სეროზული მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები (II ჯგუფი) დაბალი ხარისხის ავთვისებიანი სეროზული კარცინომები (III ჯგუფი) და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანი სეროზული კარცინომები (IV ჯგუფი). სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით შეფასებული იყო მარკერები: CK7, CK20, WT1, ვიმენტინი, CDX2, CEA, ER, ციკლინ D1, BCL2, E-კაპერინი, კალრეტინინი, CA125, Ki67 და P53.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები ხასიათდება ოდნავ მაღალი პროლიფერაციის უნარით კეთილთვისებიან ცისტადენომებთან შედარებით, ხოლო აპოპტოზის უნარი უფრო მაღალი ხარისხითაა შენარჩუნებული განსხვავებით ავთვისებიანი სიმსივნეებისგან. p53-ის მუტაცია და ვიმენტინის ექსპრესია არ აღინიშნება.

საკვერცხის მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნეები ხასიათდება მკვეთრად ვარიაბელური იმუნოჰისტოქიმიური ფენოტიპით. აქედან გამომდინარე, ავთვისებიანობის მიერ რეკომენდებულია მრავლობითი იმუნოჰისტოქიმიური მარკერების გამოყენება საკვერცხის დაბალი ხარისხის ავთვისებიანი სიმსივნეების კეთილთვისებიანი ცისტადენომებისგან გასარჩევად.

CORRELATION BETWEEN LEVELS OF HOMOCYSTEINE, ANTI-MULLERIAN HORMONE AND INSULIN RESISTANCE IN PCOS PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

¹Asanidze E., ¹Kristesashvili J., ²Andguladze S.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University; Center for Reproductive Medicine “Universe”;
²Medical Corporation “Evex”, Tbilisi, Georgia

In Georgia and in the world in general, PCOS has a leading place in women’s infertility. It’s prevalence in women of reproductive age reaches 6-15% [7]. PCOS is lifelong disease; its manifestation starts during puberty and continues to postmenopausal period. Diagnosis and treatment for PCOS is still under investigation, for its etiology and pathogenesis are not completely understood, and the diagnostic data is diverse. PCOS patients frequently encounter infertility, ovulatory dysfunctions, hyperandrogenism and an increased miscarriage rate. Recurrent pregnancy loss (RPL) is also a frequent obstetric complication. PCOS patients also have an increased risk of first trimester pregnancy loss, ranging from 25% to 73% [15]. According several hypotheses, insulin resistance and hyperandrogenism play a significant role in RPL for PCOS patients [4,9]. Previous studies discussed the association of insulin resistance with hyperhomocysteinemia in PCOS patients, which was related to thrombosis in fetoplacental system and therefore could become a cause of pregnancy loss [3,15]. In cases of PCOS, different mixed factors, individually or in combination, cause thrombosis and are

responsible for pregnancy loss. Among several studies, serum biomarkers of cardiovascular disease such as high sensitivity C-reactive protein, homocysteine (Hcy) and adiponectin were abnormal in women with PCOS [6].

Homocysteine is a non-proteinogenic, sulphur-containing amino acid formed by the conversion of methionine to cysteine. It is metabolized by trans-sulfuration and remethylation. Hcy remethylation to methionine is dependent on folate and cobalamin, and may undergo transsulfuration to cysteine and cystathionine. As vitamin B6, B12 and folic acid are involved in the metabolism of homocysteine, their deficiency causes hyperhomocysteinemia [8]. Elevated concentration of homocysteine is a recognized risk factor for reduced prenatal brain growth and neurodevelopmental delays; in particular the neural tube defects in the embryos [8]. It’s well-known that increased Hcy levels are tied to oxidative stress because this amino acid is the predecessor of glutathione, the main antioxidant in cells. HH is a risk factor for developing venous and arterial thrombosis as well as the development of fetoplacental insufficiency in pregnant

women, cardiovascular and cerebrovascular diseases and some mental disorders in women, including depression [8,10,13]. Homocysteine is thought to impair implantation by interfering with the endometrial blood flow and its vascular integrity, which may contribute to early pregnancy loss (“preclinical pregnancy”) [2,4].

Insulin resistance, defined as a metabolic state characterized by a decrease in cellular ability to respond to insulin signaling, appears to be an essential pathophysiologic mechanism in the development of all metabolic complications of PCOS. It is generally associated with compensatory hyperinsulinemia. Hyperinsulinemia causes:

- Direct stimulation of androgens secretion by ovaries through activation of 17 α hydroxylase/17,20-lyase and 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase;
- Decreasing of SHBG levels and levels of free androgens increase;
- Increasing of number of LH receptors in the ovaries;
- Enhances the secretion of the androgens by adrenal glands through activation of 17 α hydroxylase/17,20-lyase [3].

Excessive ovarian production of anti-müllerian Hormone (AMH), secreted by growing follicles in excess, is now considered an important feature of PCOS. AMH has been considered one of the more specific and sensitive markers in the diagnosis and management of PCOS [5,11]. Nowadays the correlation between the levels of AMH, homocysteine and Insulin Resistance have become the main subject of interest in PCOS patients for predicting Recurrent Pregnancy Loss.

There are controversial opinions regarding the impact of HHcy and insulin resistance in RPL in patients with PCOS. This data is contradictory, incomplete and based on a small amount of material. There are no strict norms of serum homocysteine for predicting RPL in patients with PCOS. Future studies in this specific direction are highly important, particularly with women in reproductive age who have PCOS.

Objective - investigate the relationship between the levels of Homocysteine, AMH and insulin resistance in PCOS patients with Recurrent Pregnancy Loss.

Material and methods. 80 Georgian young women (<30 years) with PCOS were involved in the prospective, open-label study. The diagnosis of PCOS was based on the criteria of Rotterdam Consensus 2003. Patients, based on reproductive anamnesis, were divided into two groups: group I-50 patients, who experienced RPL (study group), and group II-30 patients with live births in anamnesis (control group). PCOS patients with RPL (group I), based on HOMA-IR were divided into two subgroups: subgroup A - patients with insulin resistance (n=28), and subgroup B -without insulin resistance (n=22). All patients underwent hormonal investigation from day 2 to 3 of menstrual cycle. Plasma levels of anti-müllerian hormone, homocysteine, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone (LH), total testosterone (T), free testosterone (FT), sex hormone binding globulin (SHBG) were determined. Between 2-3 days of the menstrual cycle all participants underwent an ultrasound examination using Voluson E10. This was done to determine ovarian volume and antral follicle count. The number of antral follicles that measured 2-9 mm in size were counted in each ovary. Total antral follicle count (AFC) was defined as the sum of the number of follicles in both ovaries. We prioritized intravaginal examinations, but for virgin patients we used abdominal examinations. Homocysteine was measured using Homocysteine Enzyme Immunoassay (EIA).

Data was analyzed using the statistical analysis programs SPSS 24.0 and Past 3.0. The logistical regression method was used for calculation of the Odds ratio. Relationships between PCOS characteristics and AMH were evaluated by the Pearson correlation.

Results and their discussion. Average homocysteine levels in PCOS patients with RPL ($11.5 \pm 2.24 \mu\text{mol/l}$) was significantly higher than in controls ($7.55 \pm 2.45 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$). Incidence of HHcy and IR in PCOS patients with RPL was 70% (n=35) and 56% (n=28) respectively (Fig. 1), which was significantly higher when compared to the controls (HHcy-54.3%; IR- 9.4%; $p < 0.001$).

Average AMH level in comparable groups did not differ significantly (patients with RPL $11.53 \pm 1.72 \text{ ng/ml}$, patients with



Fig. 1. Distribution of patients with PCOS and RPL (group I) by insulin resistance status and Homocysteine level (n=50)

Table. The correlations between homocysteine and the hormonal, morphological characteristics of ovaries in PCOS patients with RPL

I group	AMH	HOMA-IR	FT	T	LH	OV/V	AFC	BMI
Homocysteine	R-0.552	R-0.695	R-0.505	R-0.373	R-0.231	R-0.647	R-0.397	R-0.375
P	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS	P<0.001	NS	P<0.05

live-births (9.98 ± 4.5 ng/ml). HOMA-IR in PCOS patients with RPL (3.2 ± 2.1) was significantly higher compared with patients with live-birth (1.8 ± 2.6 , $p < 0.001$). BMI in patients with RPL was significantly higher than in controls ($p < 0.001$) (Fig. 2).

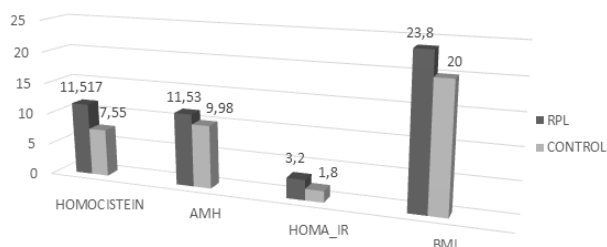


Fig. 2. Biochemical and hormonal parameters in the patients with PCOS and RPL and in controls (groups I and II)

Homocysteine level in patients with RPL and insulin resistance, group I subgroup A (13.82 ± 2.5 $\mu\text{mol/l}$) was significantly higher than in patients without insulin resistance, group I subgroup B (10.76 ± 2.45 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$). Other hormonal and ovarian morphological characteristics in comparable subgroups did not differ significantly (Fig. 3).

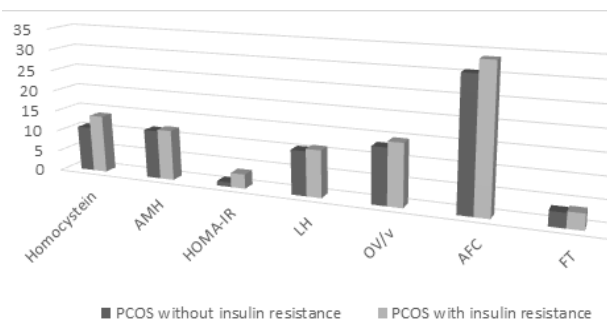


Fig. 3. Biochemical and hormonal parameters in the patients with RPL (group I) with and without insulin resistance (subgroups A and B)

In the group of PCOS patients with RPL (group I) statistically significant positive correlation between Hcy and AMH, FT, HOMA-IR, BMI, Ov/v was found.

Our study makes it evident that PCOS patients who experienced recurrent pregnancy loss in anamnesis, experienced significantly higher level of homocysteine, when compared to patients with live birth in anamnesis. Similar results are shown in the studies of a few other authors [3,6,15].

The significance of the relationship between insulin levels and hyperhomocysteinemia is still debated. According to our experience, higher plasma Hcy level in PCOS patients were correlated with insulin resistance status and BMI; these findings have been confirmed by other authors [2,3,5,16], although some studies did not confirm this correlation [12,16]. The results show the importance of measuring the homocysteine level and insulin resistance status in PCOS patients for predicting RPL.

Our study results showed that in PCOS patients with and without insulin resistance, hormonal and ovarian morphological characteristics did not differ significantly. Similar results we found in the latest study, conducted by us with reproductive age PCOS patients [1]. However, there are studies which show higher levels of AMH in PCOS patients with insulin resistance, compared with those with normal sensitivity to insulin [9]. Negative correlation between AMH and HOMA-IR has also been reported [14].

In our study we found significant positive correlation between Hcy and AMH, androgen levels in PCOS patients with RPL. These findings have been confirmed by other authors [2], although some studies did not confirm this correlation [16].

There is emerging evidence that with treatment of hyperhomocysteinemia, hyperandrogenemia and insulin resistance in women with PCOS might improve reproductive outcomes and contribute to protection from cardiovascular risks. This treatment will increase the frequency of spontaneous pregnancies, reduce the frequency of spontaneous abortions and significantly improve the live-birth index.

Conclusions. PCOS patients with RPL had significantly higher mean serum homocysteine level compared to the group of patients with live birth in anamnesis. Hyperhomocysteinemia positively correlated with the degree of obesity, insulin resistance status, AMH and androgen levels. The treatment of hyperhomocysteinemia and insulin resistance in women with PCOS might become the bases for prevention of pregnancy losses and improving reproductive outcomes.

REFERENCES

1. Asanidze E, Kristesashvili J, Pkhaladze L. et al. Correlation of Anti-Mullerian Hormone with Hormonal and Ovarian Morphological characteristics in Patients with PCOS and Insulin Resistance. // Georgian Medical News. 2018,2(275) 34-40.
2. Badawy A, State O, El Gawad et al. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. // European Journal of Obst. Gyn. and Reprod. Biol. 2007; 131(1):68-72.
3. Carp H. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. Taylor&Francis Groupe. Boca Raton: 2015; 438.
4. Chakraborty P, Goswami S, Rajani S et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. // PLoS One. 2013,21;8(5).
5. Dumont A, Robin G, Cateau-Jonard S et al. Role of Anti-Mullerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of PCOS. // Repr. Biol. and Endocrinol. 2015,13:137.
6. Erkan E, Cihan K, Numan C et al. Evaluation of cardiac risk marker levels in obese and non-obese patients with polycystic ovaries. // Gynecological Endocrinology 2016;43-47.
7. Fauser B, Tarlatzis R, Rebar R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertil. Steril 2012,97,28-38.
8. Gaiday A, Tussupkaliyev A, Bermagambetova S et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review // Chem. Biol Interact. 2018,293:70-76.
9. Genazzani A, Pratia A, Despin G. At al. Insulin resistance and PCOS as metabolic disease. // Giorn. It Ost. Gin. 2015,37(1):11-17
10. Karaer A, Cavkaytar S, Mert S et al. Cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome // Journal of Obstetrics and Gynaecology 2010; 387-392.
11. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, et al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. // Hum Reprod. 2007; 22: 766-77.
12. Mellitus L, Dominguez M, Antonio G al. Age, Homocysteine, and Oxidative Stress: Relation to Hypertension and Type 2 Diabetes. // J. American College of Nutrition 2010; 29(1): 1-6.
13. Muneyirci-Delale O, Nacharaju V, Dalloul V et al. Divalent cations in women with PCOS: implications for cardiovascular disease. // Gyn. Endoc. 2009;15(3):198-201.

14. Skałba P, Cygal A, Madej P. et al. Is the plasma anti-Müllerian hormone level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome? // Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2011; 158 (2); 254-9.
15. Yildir I, Kutluturk F, Tasliyurt T et al. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in women with PCOS who have normal glucose tolerance test. //Gyn. End. 2013; 29(2):148-51.
16. Yuming M, Xiang C, Zheng P et al. Association between High Serum Homocysteine Levels and Biochemical Characteristics in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. //PLoS One 2016; 11(6).

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN LEVELS OF HOMOCYSTEINE, ANTI-MULLERIAN HORMONE AND INSULIN RESISTANCE IN PCOS PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

¹ Asanidze E., ¹Kristesashvili J., ²Andguladze S.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University, Center for Reproductive Medicine «Universe»; ²Medical Corporation “Evex”, Tbilisi, Georgia

There are controversial opinions regarding the impact of hyperhomocysteinemia (HHcy) and insulin resistance in PCOS patients who experience Recurrent Pregnancy Loss (RPL). Nowadays the correlation between levels of anti-müllerian hormone (AMH), homocysteine and insulin resistance (IR) have become the main subject of interest in PCOS patients for predicting RPL.

Objective - investigate the relationship between level of homocysteine, anti-müllerian hormone and insulin resistance in PCOS patients with Recurrent Pregnancy Loss.

80 Georgian young women (<30 years) with PCOS were involved in the prospective study. The diagnosis of PCOS was based on the criteria of Rotterdam Consensus 2003. Patients were divided into two groups: group I-50 patients, who experienced RPL, and group II-30 patients with live births in anamnesis (control group). Patients with RPL were divided into two subgroups: subgroup A-with insulin resistance (n=28), and subgroup B-without insulin resistance (n=22). All patients underwent hormonal investigation from day 2 to 3 of menstrual cycle. Plasma levels of anti-müllerian hormone, homocysteine, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone (LH), total testosterone (T), free testosterone (FT), sex hormone binding globulin (SHBG) were determined. Between 2-3 days of the menstrual cycle all participants underwent an ultrasound examination using Voluson E10. This was done to determine ovarian volume and antral follicle count.

Average homocysteine (Hcy) level in PCOS patients with RPL ($11.5 \pm 2.24 \mu\text{mol/l}$) was significantly higher than in controls ($7.55 \pm 2.45 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$). Incidence of (HHcy) and IR in patients with RPL was 70% and 56% respectively, which was significantly higher than in controls (HHcy-54.3%; IR- 9.4%; $p < 0.0001$). HOMA-IR in patients with RPL was significantly higher compared with controls ($p < 0.001$). Average AMH level in patients with RPL and live births did not differ significantly. In the group of PCOS with RPL significant positive correlation between Hcy and HOMA-IR, BMI, AMH and FT levels was found ($p < 0.001$).

Serum homocysteine level is elevated in PCOS patients with

RPL. This elevation is correlated with the degree of obesity, BMI, Insulin Resistance status, AMH and androgen levels.

The treatment of hyperhomocysteinemia and insulin resistance in women with PCOS might become the bases for prevention of pregnancy losses and improving reproductive outcomes.

Keywords: recurrent pregnancy loss, polycystic ovary syndrome, hyperhomocysteinemia, insulin resistance, anti-müllerian hormone.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА С АНТИМЮЛЛЕРОВЫМ ГОРМОНОМ И ИНСУЛИН-РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ПОВТОРНЫМИ ПОТЕРЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Асанидзе Е.Г., ¹Кристесашвили Д.И., ²Андгуладзе С.Г.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Центр репродуктивной медицины «Универс»; ²Медицинская корпорация «Евекс», Тбилиси, Грузия

Имеются противоречивые данные о роли гомоцистеина и инсулин-резистентности в развитии повторных потерь беременности (ППБ) среди пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Установление корреляций между показателями гомоцистеина, антимюллерового гормона (АМН) и инсулин-резистентностью у пациенток с СПКЯ и повторными потерями беременности по сей день не лишено интереса.

Целью исследования явилось определение корреляций между показателями гомоцистеина, антимюллерового гормона и инсулин-резистентностью у пациенток с синдромом поликистозных яичников и повторными потерями беременности.

В исследование включены 80 женщин в возрасте до 30 лет с диагнозом СПКЯ. Диагностирование основывалось на критериях, принятых Роттердамским консенсусом 2003 года. Пациентки с СПКЯ разделены на две группы: I группа - 50 женщин с ППБ в анамнезе и II группа - 30 женщин с живорождением в анамнезе. Пациентки с СПКЯ и ППБ разделены на две подгруппы: I группа, подгруппа А - с инсулин-резистентностью (n=28) и I группа, подгруппа В - без инсулин-резистентности (n=22). У всех пациенток гормональное и ультразвуковое исследование проводилось на 2-3 дни цикла. Определяли показатели гомоцистеина, антимюллерового, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего (ЛН) гормонов, общего и свободного тестостерона (FT), белка, связывающего половые гормоны (SHBG). При ультразвуковом исследовании определяли объем яичников и количество антральных фолликулов.

Средние показатели гомоцистеина у пациенток с ППБ были достоверно выше ($11.5 \pm 2.24 \mu\text{mol/l}$), чем среди пациенток с живорождением ($7.55 \pm 2.45 \mu\text{mol/l}$, $p < 0.001$). Инцидент гипергомоцистеинемии и инсулин-резистентности среди пациенток с ППБ составил 70% (n=35) и 56% (n=28), соответственно, что достоверно выше, чем у пациенток с живорождением (гипергомоцистеинемия - 54.3%; инсулин-резистентность - 9.4%; $p < 0.0001$). HOMA-IR среди пациенток с ППБ достоверно выше, чем у пациенток с живорождением ($p < 0.001$). Средние показатели антимюллерового гормона среди пациенток с ППБ достоверно выше, чем у

пациенток с живорождением ($p < 0.001$). Среди пациенток с ППБ выявлена достоверная позитивная корреляция гомоцистеина с антимюллеровым гормоном, FT, HOMA-IR и индексом массы тела ($p < 0.001$).

На основании полученных результатов делается вывод, что показатели гомоцистеина повышены у пациенток с СПКЯ и повторными потерями беременности. Гипергомоцистеинемия достоверно позитивно коррелирует с антимюллеровым гормоном, инсулин-резистентностью и уровнем андрогенов.

Лечение гипергомоцистеинемии и инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ может стать основой для предотвращения потери беременности и улучшения репродуктивных результатов.

რეზიუმე

ჰომოცისტეინის მაჩვენებლის კორელაცია ანტიმიულერული ჰორმონის და ინსულირეზისტენტობის მაჩვენებელთან პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით

¹ე. ასანიძე, ¹ჯ. ქრისტესაშვილი, ²ს. ანდლუაძე

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, რეპროდუქციული მედიცინის ცენტრი „უნივერსი“; ²სამედიცინო კორპორაცია „ევექსი“, თბილისი, საქართველო

არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ჰიპერჰომოცისტეინემიის და ინსულირეზისტენტობის მნიშვნელობაზე ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების დროს (ოგდ) პაციენტებში პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით (პსს). პაციენტებში პსს-ით ჰომოცისტეინის, ინსულირეზისტენტობის და ანტიმიულერული ჰორმონის (ამჰ) მაჩვენებლებს შორის კორელაციების დადგენა ოგდ-ს პროგნოზირების მიზნით სადღეისოდ წარმოადგენს განსაკუთრებული ინტერესის საგანს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰომოცისტეინის, ანტიმიულერული ჰორმონის და ინსულირეზისტენტობის მაჩვენებლებს შორის კორელაციების დადგენა პოლიცისტური საკვერცხეების სინდრომით და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით პაციენტებში.

პროსპექტულ კვლევაში ჩართული იყო 80 ქალი (<30 წ.) პსს-ს დიაგნოზით, რომელიც ემყარებოდა

როტერდამის კონსენსუსზე მიღებულ კრიტერიუმებს 2003 წ. პაციენტები დაიყო 2 ჯგუფად: I - 50 ქალი, ანამნეზში ოგდ-ით და II - 20 ქალი ცოცხლადშობადობით ანამნეზში (საკონტროლო ჯგუფი). პაციენტები ოგდ-ით ანამნეზში დაიყო ორ ქვეჯგუფად: I ჯგუფი, ქვეჯგუფი A - ინსულირეზისტენტობით ($n=28$); I ჯგუფი, ქვეჯგუფი B - ინსულირეზისტენტობის გარეშე ($n=22$). ყველა პაციენტს ჰორმონული და ულტრასონოგრაფიული კვლევა ჩატარდა მენსტრუალური ციკლის მე-2-3 დღეს. განისაზღვრა ანტიმიულერული ჰორმონის, ჰომოცისტეინის, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის, მალუთეინიზირებელი ჰორმონის (LH), საერთო და თავისუფალი ტესტოსტერონის (FT), სასქესო ჰორმონების შემოჭველი გლობულინის (SHBG), ინსულირეზისტენტობის ინდექსის (HOMA-IR) მაჩვენებლები. ულტრასონოგრაფიული კვლევით განისაზღვრა საკვერცხის მოცულობა და ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ჰომოცისტეინის საშუალო მაჩვენებელი ჯგუფში ოგდ-ით (11.5 ± 2.24 $\mu\text{მოლ/ლ}$) სარწმუნოდ უფრო მაღალი იყო ვიდრე პაციენტებში ცოცხლადშობადობით (7.55 ± 2.45 $\mu\text{მოლ/ლ}$, $p < 0.001$). პაციენტებში ოგდ-ით ჰიპერჰომოცისტეინემიის (ჰპ) და ინსულირეზისტენტობის შემთხვევა შეადგენდა 70% და 56%, შესაბამისად, რაც სარწმუნოდ მაღალია ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში (ჰიპერჰომოცისტეინემია - 54.3% ინსულირეზისტენტობა- 9.4%; $p < 0.0001$). HOMA-IR პაციენტებში ოგდ-ით სარწმუნოდ მაღალია საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p < 0.001$). ანტიმიულერული ჰორმონის საშუალო მაჩვენებელი პაციენტებში ოგდ-ით და ცოცხლადშობადობით ერთმანეთისაგან სარწმუნოდ არ განსხვავდება. პაციენტთა ჯგუფში ოგდ-ით აღინიშნა სარწმუნოდ დადებითი კორელაცია ჰომოცისტეინის და ანტიმიულერული ჰორმონის, სხეულის მასის ინდექსის, HOMA-IR, FT შორის ($p < 0.001$).

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ჰომოცისტეინის დონე სარწმუნოდ მომატებულია პაციენტებში პსს-ით და ოგდ-ით. ჰიპერჰომოცისტეინემია სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს ინსულირეზისტენტობის სტატუსთან, ანტიმიულერული ჰორმონის და ანდროგენების დონესთან.

ჰიპერჰომოცისტეინემიის და ინსულირეზისტენტობის მკურნალობა პაციენტებში პსს-ით და ოგდ-ით უზრუნველყოფს რეპროდუქციული შედეგების გაუმჯობესებას.

SOME PATHOLOGIES OF THE UMBILICAL CORD AND THEIR ROLE IN PERINATAL COMPLICATIONS (CASE REPORT)

Khetsuriani-Millischer T., Nabi A.

GheF – Grande Hopital de L'Este, Francilien, Sutte de Coulommiers, Service – Gynecologie – Obstetrique

One of the main problems of modern obstetrics and gynecology is high statistical indicators of perinatal complications and fetal mortality. According to a number of scientists 75% of perinatal deaths is caused by hypoxia and asphyxia in a newborn due to pulmonary pathology in the fetus [3]. According to some authors, the frequency of development of pathology of the umbilical cord is 15-38%, the main cause of the asphyxia in newborns is 7.7-21.4%, stillbirth - 1.7-4.3% and postpartum death - 1.5-1.6% [1,2,4].

Despite scientific and technical progress in the obstetrics, the diagnosis of dysplasia today is not perfect. The effects on pregnancy and labour are generally less examined [1,2,4].

Among the umbilical cord anomalies often are included - its length (short, long), irregularities of the site of attachment (lateral and laminte), true and false loops, vascular spiralization and the presence of one umbilical artery. However, the most common pathology of the umbilical cord is its twisting around the neck of the fetus or other parts of the fetus (10-35%), which is freely diagnosed by ultrasound and can completely determined medical treatment. Proceeding from the increasing frequency of the hypoxic ischemic condition and intra and postnatal mortality in the newborn (1.5-1.6), the timely selection of the correct medical treatment is particular important. According to a certain group of authors, the umbilical cord twisting is somewhat correlated with the age of pregnancy (20-25 year) and the first pregnancy [2], meanwhile some groups of authors indicate that the umbilical cord anomalies is more common in pregnant women aged 30 and older [6,7].

It should be noted that before delivery ultrasound diagnosis of a umbilical cord is difficult and our data coincide with a large group of authors which do not exceed 20-25%, and in case of incomplete or full coiling of the umbilical cord - it was discovered accidentally only after delivery.

Note that 94.2% of physiological deliveries were performed on time; in all premature babies from 28 to 37 weeks pathologies were increased 2.5 times.

The article report a rare case of umbilical cord twisted five times around the fetus's neck.

Case report. A 37 year old woman with diabetes with low amniotic fluid, and the umbilical cord twisted five times around the fetus's neck (statistically is happening in 0,001%).



Pic. Umbilical cord twisted five times around the fetus's neck

We considered it necessary to assess the issues of medical treatment and methodology as a result of our retrospective analysis of scientific material, which, in our opinion, is of great importance for physicians, to take the only correct and timely decision based on the study of the woman and the fetus, to save the life of the fetus.

The main problem in the treatment is that the timely decision should be taken to eliminate the fetus as a result of conservative delivery or by caesarean section. At present, we are well aware of general standard studies: ultrasound diagnostic, cardiotocography data set, fetal determination, determining the lactose in the blood, the condition of the woman, her data and etc.

The study of scientific literature and our material showed that in 23-25% the umbilical cord twisting five times around the fetus's neck during conservative labor give rise to various complications in the fetus and in 38% is the cause of hypoxic-ischemic encephalopathy. And in 18,3-20% the umbilical cord wrapping around the fetus's neck applied with knotting of the umbilical cord increases the risk of antenatal mortality.

At the same time, the results of surgical interventions, even if they are planned, and when the umbilical cord is very tightly twisted around the neck in 50% makes it possible to reduce complications and diseases in the newborns.

Conclusion.

1. The umbilical cord wrapping around the fetus's neck during conservative labor give rise to various complications in the fetus and is the cause of hypoxic-ischemic encephalopathy.
- a2. The umbilical cord wrapping around the fetus's neck tightly for several times causes intrauterine hypoxia.
3. We consider ultrasonographic visualization of the umbilical cord to be included in the guidelines.
4. Cesarean intervention reduces complications during the labor and the postnatal period by 50%.

REFERENCES

1. Игнатюк И.В. Карданова М.А. Патогенез, диагностика, перинатальные исходы при критическом состоянии плода. // Архив Акушерства и гинекологии 2015; 2(4):43-44.
2. Коган Я.Э. Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнениях. // Практическая медицина 2016; 1: 22-25.
3. Савельева Г.М., Шапина Р.И., Смирнова А.А. Асфиксии доношенных новорожденных. Комплексная терапия с использованием краниocereбральной гипотонии // Акушерство и гинекология 2015; 4: 19-24.
4. Стародибов В.И. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема. // Социальные аспекты здоровья населения 2011; 22: 6.
5. Хворостухина Н.Ю.и соавт. Причины критического состояния плода в родах. // Международный журнал экспериментального образования 2016; 9(1): 77-78.
6. Bohiltea, R.E. Prenatal ultrasound diagnosis and pregnancy outcome of umbilical cord knot-debate regarding ethical aspects of a series of cases. // J. Med. Lif. 2016; 9(3): 297-301.
7. Kwabong E. Risk factors for nuchal cord entanglement at delivery. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2018; 141: 108-112.

8. Peesay M. Nuchal cord and its implications. //Mater, Health Neonatal. Perinatal. 2017; 3: 28.

SUMMARY

SOME PATHOLOGIES OF THE UMBILICAL CORD AND THEIR ROLE IN PERINATAL COMPLICATIONS (CASE REPORT)

Khetsuriani-Millischer T., Nabi A.

GheF – Grande Hopital de L'Este, Francilien, Sitte de Coulommiers, Service – Gynecologie – Obstetrique

The article reports a rare case of umbilical cord twisted five times around the fetus's neck. Our case referred to a 37 year old bedridden woman with diabetes and low amniotic fluid. As a result of performed caesarian section the newborn survived and is in a good state now.

The umbilical cord wrapping around the fetus's neck during conservative labor give rise to various complications in the fetus and is the cause of hypoxic-ischemic encephalopathy; the umbilical cord wrapping around the fetus's neck tightly for several times causes intrauterine hypoxia; we consider ultrasonographic visualization of the umbilical cord to be included in the guidelines; cesarean intervention reduces complications during the labor and the postnatal period by 50%.

Keywords: perinatal complications, fetal mortality, umbilical cord anomalies, umbilical cord twisting tightly around the neck.

РЕЗЮМЕ

НЕКОТОРЫЕ ПАТОЛОГИИ ПУПОВИНЫ И ИХ РОЛЬ В ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Хецуриани-Милишер Т.Р., Наби А.

GheF – Grande Hopital de L'Este, Francilien, Sitte de Coulommiers, Service – Gynecologie – Obstetrique

Одной из главных проблем современного акушерства является снижение перинатальной заболеваемости и смертности. В большинстве случаев причинами перинатальной смертности являются аномалии развития пуповны. Асфиксия новорожденного, вызванная аномалией развития пуповины, встречается в 15-38% случаев и в 1,7-4,3% является причиной мертворождения. Несмотря на научно-технический прогресс в акушерстве, диагностика

патологии пуповины и исход беременности по сей день являются малоизученными и часто недооцененными. Серьезной патологией родового процесса является обвитие пуповины вокруг шеи плода. Описанный случай касается роженицы 37 лет с досрочными родами, с диагнозом сахарного диабета. С целью оценки состояния плода во время беременности и родов использовали ультразвуковое и кардиотокографическое исследования, определяли лактат в крови. Установлено 5-кратное обвитие пуповины вокруг шеи плода, что, согласно статистическим данным, встречается с частотой 0,001%. Проведено своевременное кесарево сечение, исход благополучный. Состояние матери и ребенка удовлетворительное.

რეზიუმე

ჭიპლარის ზოგიერთი პათოლოგიის როლი პერინატალურ გართულებებში

თ. ხეცურიანი-მილიშერი, ა. ნაბი

GheF – Grande Hopital de L'Este, Francilien, Sitte de Coulommiers, Service – Gynecologie – Obstetrique

თანამედროვე მეან-გინეკოლოგიის ერთ-ერთი მთავარი პრობლემა პერინატალური გართულებების და ნაყოფის სიკვდილიანობის საკმაოდ მაღალი მაჩვენებლებია. მეცნიერთა დიდი ნაწილის აზრით ნაყოფის ჰიპოქსია და ახალშობილის ასფიქსია, რომლის მიზეზიც ჭიპლარის სხვადასხვა პათოლოგიაა, გვხვდება 15-38%-ში, ხოლო 1,7-4,3%-ში მკვდრადშობადობის მიზეზს წარმოადგენს. ჭიპლარის პათოლოგიებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია ნაყოფის ყელზე ან სხვა ნაწილებზე მის შემოხვევას. ნაყოფის ყელზე შემოხვევის შემთხვევათა შორის, ჩვენს მიერ აღწერილია შემთხვევა, როდესაც ჭიპლარი ნაყოფის ყელზე 5-ჯერ იყო მჭიდროდ ნახვევით შემოხვეული, რაც სტატისტიკურად იშვიათობაა და მკვლევართა აზრით მხოლოდ 0,001%-ში გვხვდება.

აგტორის აზრით, ჭიპლარის ყელზე მჭიდროდ შემოხვევისას ნაყოფის სიცოცხლის გადასარჩენად აუცილებელია გინეკოლოგმა დროულად ჩაატაროს მთელი რიგი ღონისძიებები: ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკა, სანაყოფე წყლების რაოდენობის დადგენა, ნაყოფის მდგომარეობის შეფასება და საკეისრო კვეთა. სტატიაში მოყვანილი შემთხვევა ეხება 37 წლის მელოგინეს, შაქრიანი დიაბეტის დიაგნოზით და სანაყოფე წყლების მკვეთრი ნაკლებობით. ჩატარებული საკეისრო კვეთის შედეგად ახალშობილი გადარჩა და თავს კარგად გრძნობს.

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF CERVICAL CHANGES WITH DIFFERENT LOCALIZATION OF THE CERVICITIS IN WOMEN WITH THE ECTOPY OF THE VAGINAL PORTION OF THE CERVIX

¹Abdullaiev R., ¹Pavlov S., ²Kulikova F., ¹Sibihankulov A., ²Medvediev M., ²Larionova I., ²Aleksenko O.

¹Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education; ²Dnipropetrovsk Medical Academy, Ukraine

Inflammations of the internal female genital organs are one of the most common gynecological pathologies, they are detected in 60–65% of gynecological patients [1,2.] In the world annually about 350 million women develop inflammatory diseases of the pelvic organs [3]. In most of them, the diseases become chronic, which in turn results in infertility in 40–80% [4]. Expansion of the cervical canal, curettage and surgery on the cervix, the use of intrauterine contraceptives (IUD) are becoming risk factors for cervicitis. The etiological agent and the physiological condition of the woman determines the pathophysiology of cervicitis. Under the influence of estrogen, the normal vaginal epithelium is strengthened and becomes somewhat resistant to infectious agents [5,6]. In recent years, one of the factors leading to the development of pathological conditions of the cervix uterus is considered to be inflammatory processes of the lower genital tract with the development of exo-and endocervicitis [7].

According to the predominant localization of inflammatory process in the cervix are distinguished: endocervicitis, exocervicitis, cervicitis. Endocervicitis is an inflammatory disease of the mucous of the cervical canal, can be caused by *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, cytomegalovirus, adenovirus infection. Exocervicitis - inflammation of the mucous of the vaginal part of the cervix, causing *Trichomonas vaginalis*, *Treponema pallidum*. When inflammation of the mucous of cervical canal, ectocervix, cervical stroma, there are talking about cervicitis [8].

The epithelium of the exocervix and vagina has a similar structure and under the influence of hormones undergoes cyclical changes [9]. The area of the cervix in which the glandular cells continue to squamous epithelium is called the transition zone [10]. In most cases, the border of the transition between the stratified squamous and cylindrical epithelium coincides with the area of the external cervix. As the organism grows and develops, the hormonal balance changes, the transition zone moves to the area of the external cervix, and the ectopia (pseudo-erosion) disappears, but in 30% of cases the ectopia also remains at reproductive age. These women have the greatest tendency to inflammatory and proliferative changes, traumatic injuries [11].

Ectopia can exist for a long time before the elimination of the pathological processes that caused its occurrence. At the same time, she herself supports the inflammatory process in the cervix due to infection of erosive glands. Microorganisms can last long in the deep parts of erosion glands [12]. Various pathogenic factors of inflammation (*Gardnerellosis*, vaginal candidiasis) cause changes in the ectocervix, often requiring differential diagnosis between hyperplastic and non-tumor diseases [13].

Diagnosis of cervicitis is based on anamnesis, gynecological examination results with the help of mirrors, colposcopy, laboratory tests. Laboratory tests include bacteriological culture of the material to determine the type of pathogen; smear on cytology, which allows to determine the presence of cancer changes at the cellular level; of microscopy of excreta for the study of bacterial flora, which are taken from three places (urethra, cervical canal and vagina). Endoscopic methods do not allow visualizing the middle layers of endocervix and cervical stroma, and therefore the diagnosis of cervicitis is based on indirect data [14].

Colposcopy allows you to visualize the vaginal part of the cervix, to identify suspicious for neoplasia changes in the transition zone. Cervicoscopy makes it possible to visualize the mucous membrane of the cervical canal, visually assess its condition and determine the exact location of the lesion and its size. If a pathological focus is detected during the procedure, a targeted biopsy is performed for further histology. These methods in most cases provide detection of dysplasia, erosion and pseuderosion, inflammation of ectocervix, cervical cancer localized in the transition zone [15]. It is known that cervicitis is often accompanied by the presence of erosions or pseudo-erosions of the cervix. Their presence creates favorable conditions for pathogenic flora and can contribute to the development of neoplastic processes [16].

The possibilities of transvaginal echography in the diagnosis of endometrial diseases, in particular chronic endometritis, have been studied quite extensively [17]. Among diseases of the cervix, the method is more used for the diagnosis of polyps, endometrioid cysts and myomas. Recent research in this field, carried out with the help of high-frequency digital transvaginal echography, significantly helped to revise the possibilities of ultrasound diagnosis of the cervix. A few studies have been devoted to ultrasound examination of the external throat of the cervix [18]. The presence and nature of changes in cervix in different localization of inflammatory process is of interest.

The aim of the work is to improve the diagnosis of cervical changes in different localization of cervicitis in women with ectopia (pseudo-erosion) of the vaginal part of the cervix.

Material and methods. The study included 166 women with chronic cervicitis. In 67 (40,4%) cases, the inflammatory process was predominantly localized in the ectocervix (exocervicitis – I group), in 52 (31,3%) cases – in the endocervix (endocervicitis – II group) and in 47 (28,3%) cases the process spread to the ectocervix, endocervix and stroma of the uterine cervix (cervicitis – III group). In 46 (27,7%) cases, the age of women varied between 19-25, in 108 (65,1%) - 26-35 and in 12 (7,2%) – 36-45 years respectively. Among women aged 19–25 years, exocervicitis was observed in 34 (20,5±3,1%), endocervicitis in 8 (4,8±1,6%), diffuse cervicitis in 4 (2,4±1,2%) of cases, respectively. At the age of 26-35 years, these localizations of inflammation were noted in 31 (18,7±3,0%), in 41 (24,7±3,3%) and in 36 (21,7± 3,2%) cases, and at the age of 36-45 years - in 2 (1,2±0,8%), in 3 (1,8±1,0%) and in 7 (4,2±1,6%) cases, respectively. The comparative group (CG) consisted of 68 healthy women who had a childbirth and abortion in an anamnesis, with normal vaginal microbiocenosis and without pathological changes in the cervix. In 37 (54,4%) cases their age varied within the limits of 19-25, in 18 (26,5%) - 26-35 years and in 13 (19,1%) – 36-45 years respectively (Table 1).

The diagnosis was established on the basis of clinico-laboratory, colposcopic and cytological studies. In transvaginal ultrasound, the cervix of the uterus was visualized in longitudinal and transverse projection. The study was carried out in the early proliferative phase of the menstrual cycle. In the middle third of the cervix, the echo structure and total thickness of the endocervical leaflets (Te) were determined on the 4-6th days of the cycle. In addition, the echostructure of the external throat of

the cervix was assessed. The cervical thickness (Tc) and length (Lc), their ratio (Tc/Lc), the total thickness of the endocervical leaf (Te) and the ratio of Te/Tc was calculated. Such echographic parameters as echogenicity, heterogeneity, sharpness of contours, presence of echopositive inclusions, endocervical and stromal cysts, character expansion of the cervical canal (CC) was studied.

Results and their discussion. As can be seen from the table 2, the average length of the cervix among women of the control group and groups with different localization of cervicitis did not differ significantly among themselves. The thickness of the cervix was greatest in women with diffuse cervicitis, and it averaged 35.7 ± 2.9 mm, significantly exceeding the parameters of women with exocervicitis ($P < 0.05$) and the control group ($P < 0.001$). In the same group, the highest Tc/Lc index (ratio of thickness and length of the cervix of the uterus) was observed, which was 0.95 ± 0.08 , which is significantly more than in women with exocervicitis ($P < 0.05$) and control group ($P < 0.001$). In these women, the volume of the cervix, measured by two methods, was also the largest - 24.8 ± 3.2 cm³ and 38.9 ± 3.6 cm³, respectively. The lowest thickness of the endocervix was recorded in the group of patients with diffuse cervicitis (5.1 ± 0.6 mm), however, there

was no difference between the different localization of the cervicitis and the control group. The Te/Tc index was the smallest in this group and amounted to 0.14 ± 0.015 , which was significantly less than the control group ($P < 0.001$) and the group of patients with exocervicitis ($P < 0.05$).

The cervical thickness was highest in women with diffuse cervicitis, and it averaged 35.7 ± 2.9 mm, significantly exceeding the parameters of women with exocervicitis ($P < 0.05$) and the control group ($P < 0.001$). In the same group, the highest Tc/Lc index (ratio of thickness and length of the cervix) was observed, which was 0.95 ± 0.08 , which is significantly more than in women with exocervicitis ($P < 0.05$) and the control group ($P < 0.001$). In these women, the volume of the cervix, measured by two methods, was also the largest - 24.8 ± 3.2 cm³ and 38.9 ± 3.6 cm³, respectively. The lowest thickness of the endocervix was recorded in the group of patients with diffuse cervicitis (5.1 ± 0.6 mm), however, there was no difference between the different localization of the cervicitis and the control group. The Te/Tc index was the smallest in this group and amounted to 0.14 ± 0.015 , which was significantly less than the control group ($P < 0.001$) and the group of patients with exocervicitis ($P < 0.05$).

Table 1. Distribution of the surveyed women with chronic cervicitis by age and primary localization of inflammation

Age of patients	Chronic cervicitis (n=166)			CG (n=68)
	Exocervicitis 67 (40,4±3,8%)	Endocervicitis 52 (31,3±3,6%)	Dif. Cervicitis 47 (28,3±3,5%)	
19-25	34 (20,5±3,1%)	8 (4,8±1,6%)	4 (2,4±1,2%)	37 (54,4±6,0%)
26-35	31 (18,7±3,0%)	41 (24,7±3,3%)	36 (21,7±3,2%)	18 (26,5±5,4%)
36-45	2 (1,2±0,8%)	3 (1,8±1,0%)	7 (4,2±1,6%)	13 (19,1±4,8%)

Table 2. Echographic parameters of the cervix and endocervix, taking into account the predominant localization of cervicitis

Echographic parameters of the cervix and endocervix	Chronic cervicitis (n=166)			CG (n=68)
	Exocervicitis n=67	Endocervicitis n=52	Dif. Cervicitis n=47	
Cervical length	36,1±2,7	37,2±2,9	37,6±2,8	31,9±2,7
Cervical thickness	27,8±2,6	30,4±2,8	35,7±2,9 P3-4 <0,001 P3-1 <0,05	23,8±1,6
Tc/Lc	0,77±0,06	0,82±0,07	0,95±0,08 P3-4 <0,05 P3-1 <0,05	0,75±0,06
Cervical Width	31,4±2,1	32,8±2,1	36,9±2,1	27,8±1,9
V, cm ³ $T \times III \times D \times 0,5$	15,8±1,7	18,5±1,4	24,8±3,2 P3-4 <0,01 P3-1 <0,01	10,5±1,1
V, cm ³ by ellipse: $\pi \times T \times III \times D / 4$	24,7±2,3	29,1±2,3	38,9±3,6 P3-2 <0,05 P3-4 <0,001	16,6±1,3
Total Thickness of the endocervix (T ₃ , mm)	5,6±0,7	5,5±0,7	5,1±0,6	5,7±0,6
Index TTe/Tc	0,20±0,018	0,18±0,014	0,14±0,015 P3-4 <0,001 P3-1 <0,05	0,24±0,017

Table 3. Echographic characteristics of the structure of the cervix and endocervix, taking into account the predominant localization of cervicitis

Echographic parameters	Chronic cervicitis (n=166)		
	Exocervicitis n=67	Endocervicitis n=52	Dif. Cervicitis n=47
Clear contours of endocervix	16 (23,9±5,2%) P1-2 <0,001 P1-3 <0,001	2 (3,8±2,7%)	1 (2,1±2,1%)
Fuzzy contours of endocervix	51 (76,1±5,2%)	50 (96,2±2,7%) P2-1 <0,001	46 (97,9±2,1%) P 3-1 <0,001
Vizualization of the external throt of the cervix	19 (28,4±5,5%) P 1-2 <0,001 P 1-3 <0,001	46 (88,5±4,4%)	38 (80,9±5,7%)
Even cervical canal dilatation	16 (23,9±5,2%)	2 (3,8±2,7%)	1 (2,1±2,1%)
Uneven cervical canal widening	9 (13,4±4,2%)	46 (88,5±4,4%)	43 (91,5±4,1%)
Single Calcifications E	11 (16,4±4,5%)	34 (65,4±6,6%)	27 (57,4±7,2%)
Multiple Calcifications E	3 (4,5±2,5%)	24 (46,2±6,8%) P 2-3 <0,05 P 2-1 <0,001	13 (27,7±6,5%) P 3-1 <0,01
Increased echogenicity of endocervix	26 (38,8±6,0%)	41 (78,8±5,7%)	27 (57,4±7,2%)
Endocervical cysts	12 (17,9±4,7%)	34 (65,4±6,6%) P 2-3 <0,05	21 (44,7±7,3%)
Ektocervical cysts	53 (79,1±5,0%) P1-2 <0,001 P3-1 <0,01	24 (46,2±6,9%)	26 (55,3±7,3%)
Cystic cavities of cervical stroma	12 (17,9±4,7%)	21 (40,4±6,8%)	29 (61,7±6,5%) P3-2 <0,05 P3-1 <0,001
Heterogeneity	8 (11,9±4,0%)	9 (17,3±5,2%)	43 (91,5±4,1%) P 3-1 <0,001 P 3-2 <0,001

Table 3 presents the echographic parameters of the cervix: clarity of contours and echogenicity of the endocervix, the presence of calcifications in it, as well as the presence of cysts in the stroma of the cervix uterus and in the endocervix.

Clear contours of the endocervix in the group of patients with exocervicitis were noted in 16 (23.9±5.2%), endocervicitis - in 2 (3.8±2.7%) and diffuse cervicitis - in 1 (2.1±2.1%) cases, fuzzy - in 51 (76.1±5.2%), 50 (96.2±2.7%) and 46 (97.9±2.1%) cases, respectively.

Satisfactory visualization vaginal part of the cervix was observed in 19 (28.4±5.5%) cases of exocervicitis, in 46 (88.5±4.4%) cases of endocervicitis and in 38 (80.9±5.7%) cases diffuse cervicitis. It is seen that the predominant localization of the inflammatory process in the ectocervix significantly complicates the visualization of the external os, compared with other localizations (Table 3 - P1-2 <0.001; P1-3 <0.001).

Dilatation of the cervical canal was observed in all groups, and it was even and uneven. In group I, a uniform dilation of the cervical canal was recorded in 16 (23.9±5.2%), in group II - in 2 (3.8±2.7%) and in group III - in 1 (2.1±2.1%) cases, and non-uniform expansion - in 9 (13.4±4.2%), 46 (88.5±4.4%) and 43 (91.5±4.1%) cases, respectively.

Single small endocervical calcifications in group I were observed in 11 (16.4±4.5%) cases, in group II - in 34 (65.4±6.6%) and in group III - in 27 (57.4±7.2%) cases, and multiple calcifications - in 3 (4.5±2.5%), 24 (46.2±6.8%) and 13 (27.7±6.5%) cases, respectively.

An increase in the echogenicity of the endocervix was recorded significantly more often (P <0.05) in the second group (34 cases - 65.4±6.6% of cases) than in the first (26 cases - 38.8±6.0%) and in the third groups (27 cases - 57.4±7.2%), respectively.

Endocervical cysts in the first group were detected in 12 (17.9±4.7%) cases, in the second group - in 34 (65.4±6.6%) cases (P2-3<0.05) and in the third group - in 21 (44.7±7.3%) cases, respectively. Ectocervical cysts in the first group were recorded in 53 (79.1±5.0%) cases, in the second group - in 24 (46.2±6.9%) cases and in the third group - in 26 (55.3±7.3%) of cases (P1-2<0.001; P3-1<0.01), respectively. In the stroma of the cervix uterus, cysts were detected in 12 (17.9±4.7%) cases of the first group, in 21 (40.4±6.8%) cases of the second group and in 29 (61.7±6.5%) cases of the third group (P3-2<0.05; P3-1<0.001), respectively.

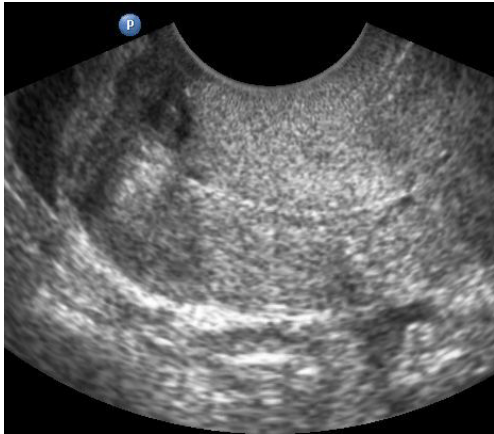


Fig. 1. Chronic exocervicitis. In the area of the anterior lip of the cervix in the ectocervix, an irregularly shaped hypoechoic area is visualized. The echogenicity of the transitional zone and the ectocervix of the posterior lip is increased



Fig. 2. Chronic exocervicitis. In the ectocervix of the anterior and posterior lips, near the transitional zone of the cervix, small cystic cavities of irregular shape are seen, with a thickening of the wall



Fig. 3. Chronic endocervicitis. In the middle third of the cervix, microcalcifications, small hypoechoic zones in the endocervix are visible. The contours of the endocervix are not clear, uneven

© GMN

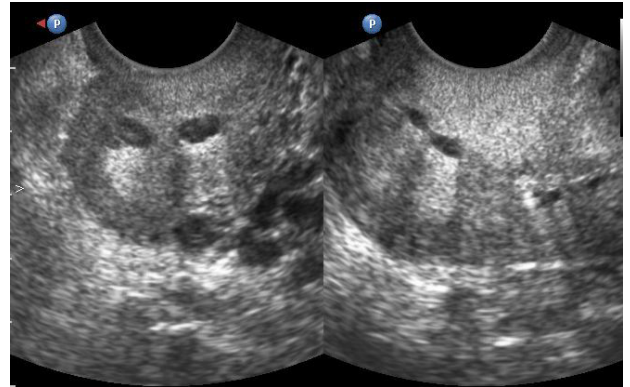


Fig. 4. Diffuse chronic cervicitis. The thickness of the cervix is significantly increased, echostructure is heterogeneous, visible cystic cavities of various sizes, shapes and sizes in the stroma of the cervix, endo and ectocervix

It is known that the algorithm for diagnosing pathologies of the cervix uteri includes collecting anamnesis, visual inspection using a gynecological mirror, taking a smear from the area of the external cervix to determine the type of pathogen. In addition, a mandatory cytological examination is conducted, which allows to determine the presence of cancer changes at the cellular level. If there is suspicion of a hyperplastic process, a biopsy is performed followed by a histological examination [19].

Colposcopy is the main method of visualization of the vaginal part of the cervix and allows you to identify tumors in the transition zone [20]. Visualization of the mucous membrane of the cervical canal, assessment of its condition is determined mainly by cervicoscopy. If there are local changes in the mucous membrane, a targeted biopsy is performed for further histology. These methods in most cases provide detection of dysplasia, erosion and pseudo-erosion, inflammation of the ectocervix, cervical cancer localized in the transition zone [15].

A significant part of publications in the field of ultrasonography of the cervix is devoted to diagnosing the incidence of cancer [21, 22]. In works devoted to ultrasound of the cervix in inflammatory diseases, only changes in the endocervix without in-depth analysis are described [23,24].

We have studied the changes in various parts of the cervix using transvaginal echography, conducted a comparative analysis of the echographic symptoms, taking into account the predominant localization of the inflammatory process of the cervix. When comparing the results of echography with the data of colposcopy and cervicoscopy, it was found that cystic cavities, calcifications in the endocervix and in the stroma of the cervix are detected only when using the first one. The greatest coincidence of the results of research by various methods is noted in the diagnosis of exocervicitis.

Conclusions.

1. The main ultrasound signs of diffuse cervicitis are: increase in thickness and volume of the cervix, a high degree of heterogeneity of the stroma due to cystic cavities, the smallest ratio of the thickness of the endocervix and the entire cervix (T_e/T_{shm}), as well as the largest index of the ratio of thickness and length of the cervix (T_{shm}/DSM).

2. For the predominant localization of the inflammatory process in the endocervix is characterized by: fuzzy contours, increased echogenicity, small cysts and multiple microcalcifications of the endocervix, uneven expansion of the cervical canal.

3. Chronic exocervicitis is characterized by deterioration of

visualization of the vaginal part of the cervix, the presence of cystic cavities in the ectocervix, preservation of the usual structure of the endocervix.

REFERENCES

1. Soper D.E. Pelvic inflammatory disease. // *Obstet Gynecol.* 2010; 116(4): 419–428.
2. Колесниченко А.А. Воспалительные заболевания придатков матки: что нового? Молодой ученый 2016; 22(1):14–17. URL: <https://moluch.ru> (дата обращения: 02.01.2019).
3. Нурадилова Д.М. Современный взгляд на проблему воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015; 4:21–26.
4. Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия. // Современные проблемы науки и образования. 2015; 6: 270.
5. Mobley V.L., Hobbs M.M., Lau K., Weinbaum B.S., Getman D.K., Seña A.C.. Mycoplasma genitalium infection in women attending a sexually transmitted infection clinic: diagnostic specimen type, coinfections and predictors. // *Sex Transm Dis.* 2012; 39(9):706–709.
6. Anderson M.T., Dewenter L., Maier B., Seifert H.S. Seminal plasma initiates a Neisseria gonorrhoeae transmission state. // *Mbio.* 2014; 5(2): e01004-13.
7. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской, М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. 384 с.
8. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium Infection and Female Reproductive Tract Disease: A Meta-Analysis. // *Clinical Infectious Diseases.* 2015; 61(3): 418–426.
9. Atkins K.A., Hendrickson M.R., Kempson R.L. Normal histology of the uterus and fallopian tubes. In: Mills SE, editor. *Histology for pathologists.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012; 1071–1117.
10. Nayak S. et al. Heatherwood and Wexham Park Hospitals NHS Foundation Trust, 2013. Cervical Ectropion. Heatherwood and Wexham Park Hospitals NHS Foundation Trust; Ascot, UK. 2015. <http://www.heatherwoodandwexham.nhs.uk> (Accessed: 12.05.2015).
11. Heller D.S. Normal Histology of the Female Genital Tract. *OB-GYN Pathology for the Clinician:* 2015.
12. US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. // *Ann Intern Med.* 2014; 161(12):902910.
13. Sánchez A., Rivera A., Castillo F., Ortiz S. Cervical erosion as result of infectious vaginitis. // *European Journal of Experimental Biology.* 2012; 2 (5):1659-1663.
14. Polk J., Mattson S., Nyirjesy P. Chronic cervicitis: presenting features and responses to therapy. // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2015; 213: 907.
15. Eckert L.O., Lentz G.M. Infections of the lower genital tract. In: Lentz G.M., Lobo R.A., Gershenson D.M., Katz V.L., eds. *Comprehensive Gynecology.* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby. 2012; chap 23.
16. Dasari P., Rajathi S., Kumar Surendra V. Colposcopic evaluation of cervix with persistent inflammatory Pap smear: A prospective analytical study. // *Cytojournal.* 2010; 7:16.
17. Makarov I.O., Ovsyannikova T.V., Shemanaeva T.V., Borovkova E. J., Kulikov I. A., et al. 3D Ultrasound in normal and changes in the cervix. // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2013; 7: 23–26.
18. Abdullaev R.Ya., Sibikhankulov A.Kh., Dudnik T.A. Possibilities of transvaginal echography in assessing the condition of the external throat in women of reproductive age. // *Promeneva diagnostika, promeneva terapiya.* 2014; 103–104.
19. Кузнецова Л.Э. Доброкачественные, фоновые и предраковые заболевания шейки матки. // *Медицинские новости.* 2016; 4: 47-51.
20. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство / Б.С. Аггар, Г.Л. Броцман, М. Шпицер; пер с англ. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.
21. Головки Т.С., Бакай О.А. Возможности эластографии в диагностике новообразований шейки матки. // *Здоровье женщины.* 2014; 8 (9):112–117.
22. Головки Т.С., Иванкова В.С., Бакай О.А. Применение эластографии. для мониторинга эффективности консервативной терапии рака шейки матки. // *Укр. радіол. журн.* 2015; 23(1): 51–55.
23. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в 2 ч. Ч.2 / М.Н Буланов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар-М, 2012. 456.
24. Сыкал И.Н., Приходько С.Н., Снопкова Л.В., Кандыба Л.И., Черепова В.И. Роль ультразвукового исследования в диагностике патологических заболеваний шейки матки. // *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;15(2), 1 (58): 293–295.

SUMMARY

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF CERVICAL CHANGES WITH DIFFERENT LOCALIZATION OF THE CERVICITIS IN WOMEN WITH THE ECTOPY OF THE VAGINAL PORTION OF THE CERVIX

¹Abdullaev R., ¹Pavlov S., ²Kulikova F., ¹Sibikhankulov A., ²Medvediev M., ²Larionova I., ²Aleksenko O.

¹Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education; ²Dnipropetrovsk Medical Academy, Ukraine

The aim of the study was to improve the diagnosis of structural changes in all parts of the cervix depending on the preferential localization of the inflammatory process - in the ectocervix, endocervix, and also in the stroma in women with ectopia (pseudoerosion) of the vaginal part of the cervix.

The study included women of predominantly early and middle reproductive age, as these women have inflammatory processes more often than in menopause. To perform the work, a transvaginal imaging method was used, which allowed us to see the smallest structures (up to 0.5-1.0 mm) of the cervix. We have previously developed a technique for visualizing the external part of the cervix and obtained a patent of Ukraine. The results of the ultrasound were compared with laboratory data, colposcopy and cervicoscopy.

Traditionally, the diagnosis of cervicitis was made on the basis of clinical symptoms, smear results to determine the presence and type of pathogen. Endoscopic methods allowed visualization of only the mucous membrane of the cervical canal and external part of the cervix. The deep layers of the ectocervix, endocervix and cervical stroma can only be visualized using high-frequency ultrasound in a transvaginal way. According to the results of the study, it was pos-

sible to determine the preferential localization of the inflammatory process, to determine the nature of changes in different layers of the cervix. These changes were expressed in the presence of calcifications and cystic cavities of various sizes (1-6 mm), an increase or decrease in echogenicity, the degree of heterogeneity of the structure of the ecto-, endocervix and stroma.

Keywords: cervix, inflammatory process, diagnosis of cervicitis.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕРВИКСА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЦЕРВИЦИТА У ЖЕНЩИН С ЭКТОПИЕЙ ВЛАГАЛИЩНОЙ ЧАСТИ ШЕЙКИ МАТКИ

¹Абдуллаев Р.Я., ¹Павлов С.Б., ²Куликова Ф.И.,
¹Сибиханкулов А.Х., ²Медведев М.В.,
¹Ларионова И.В., ²Алексеев А.А.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²Днепропетровская медицинская академия, Украина

Целью исследования явилось усовершенствование диагностики структурных изменений во всех отделах шейки матки в зависимости от преимущественной локализации воспалительного процесса – в эктоцервиксе, эндоцервиксе, а также в строме у женщин с эктопией (псевдоэрозией) влагалищной части шейки матки.

Наблюдались женщины преимущественно раннего и среднего репродуктивного возраста, так как у них воспалительные процессы наблюдаются чаще, чем в менопаузе. В ходе исследования использовался трансвагинальный способ, позволяющий визуализировать мельчайшие структуры (до 0,5-1,0 мм) шейки матки, а также разработанная авторами методика визуализации наружного зева шейки матки, на которую получен патент Украины. Результаты ультразвукового исследования сравнивались с данными лабораторных исследований, кольпоскопии и цервикоскопии.

Диагноз цервицит традиционно ставился на основании клинической симптоматики, результатов анализа мазка для определения наличия и типа возбудителя. Эндоскопические методы позволили визуализировать только слизистую цервикального канала и наружного зева. Глубокие слои эктоцервикса, эндоцервикса и стромы шейки матки возможно визуализировать только с помощью высокочастотного ультразвука трансвагинальным способом. По результатам исследования удалось определить преимущественную локализацию воспалительного процесса и характер изменений в различных слоях шейки матки, что проявилось в наличии кальцификатов и кистозных полостей различных размеров (1-6 мм), повышении или снижении эхогенности, степени неоднородности структуры экто-, эндоцервикса и стромы.

რეზიუმე

ცერვიკსის ცვლილებების ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკა სხვადასხვა ლოკალიზაციის ცერვიციტის დროს ქალებში საშილოსნოს ყელის საშოს ნაწილის ექტოპიით

¹რ. აბდულაევი, ¹ს. პავლოვი, ²ფ. კულიკოვა,
¹ა. სიბიხანკულოვი, ²მ. მედევევი, ²ი. ლარიონოვა,
²ო. ალექსეენკო

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშილოსნოს ყელის ყველა ნაწილში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებების დიაგნოსტიკის სრულყოფა ანთებით პროცესის უპირატეს ლოკალიზაციაზე დამოკიდებულებით – ექტოცერვიკსში, ენდოცერვიკსში, ასევე სტრომაში ქალებში საშილოსნოს ყელის საშოს ნაწილის ექტოპიით (ფსევდოეროზიით).

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ადრეული და საშუალო რეპროდუქციული ასაკის ქალები, რადგანაც მათ ორგანიზმში ანთებითი პროცესები უფრო ხშირია, ვიდრე მენოპაუზის ასაკში. კვლევის დროს გამოიყენებოდა ტრანსვაგინური მეთოდი, რომელიც იძლევა საშილოსნოს ყელის უმცირესი სტრუქტურების (0,5-1,0 მმ-მდე) ვიზუალიზაციის საშუალებას, ასევე, ავტორების მიერ შემუშავებული და შემოთავაზებული მეთოდიკა საშილოსნოს ყელის გარეთა კარიბჭის ვიზუალიზაციისათვის, რომელზეც მიღებულია პატენტი. ულტრაბგერითი კვლევის შედეგები შედარებულია ლაბორატორიული კვლევის, კოლპოსკოპიისა და ცერვიკოსკოპიის შედეგებს.

ცერვიციტის დიაგნოზი ტრადიციულად დადგინდა კლინიკური სიმპტომატიკის და ნაცხის ანალიზის შედეგების საფუძველზე გამომწვევის არსებობისა და ტიპის დადგენისათვის. ენდოსკოპიურმა მეთოდებმა შესაძლებელი გახადა მხოლოდ ცერვიკული არხის ლორწოვანის და გარეთა კარიბჭის ვიზუალიზაცია. ექტოცერვიკსის, ენდოცერვიკსის და საშილოსნოს ყელის სტრომის ღრმა ფენების ვიზუალიზაცია შესაძლებელია მხოლოდ ტრანსვაგინური მეთოდით და მაღალსიხშირული ულტრაბგერით.

კვლევის შედეგების საფუძველზე შესაძლებელი გახდა ანთებითი პროცესის უპირატესი ლოკალიზაციის და საშილოსნოს ყელის სხვადასხვა ფენის ცვლილებების ხასიათის განსაზღვრა, რაც გამოიხატა კალციფიკატების და სხვადასხვა ზომის (1-6 მმ) კისტოზური ღრუების არსებობით, ექოგენობის და ენდო-ექტოცერვიკსის და სტრომის არაერთგვაროვნების ხარისხის შემცირებით, ან გაზრდით.

CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION WITH PARANIDAL ANEURYSMS. CLINICAL COURSE AND OUTCOME AFTER ENDOVASCULAR EMBOLIZATION

¹Shehchlov D., ¹Bortnik I., ¹Svyrydiuk O., ¹Vyval M., ²Gunia D.

¹State Organization "Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine;

²Jerarsi Clinic, Tbilisi, Georgia

It was found, that 0.1% of the population has brain arteriovenous malformations (bAVM)[5], which is congenital pathology of the cerebral vessels as the result of maldevelopment of capillary network [8]. The natural history of bAVM and its management is not well understood and is still controversial [9,14]. Without treatment, the cumulative risk of hemorrhage is approximately 16% at 10 years after diagnosis of AVM without hemorrhage and 35% at 10 years after initial hemorrhage [14]. Brain arteriovenous malformations associated aneurysms is well known risk factor of rupture and re-rupture [10]. Lv et al. [11] found the higher risk in case of AVM rupture with proximal associated aneurysms than with intranidal. However, other authors concluded that intranidal aneurysms is more dangerous with a risk of hemorrhage of 9.8% [5,7,12,13,16], and positively correlated with hemorrhage [12]. Despite current data about bAVM, aneurysms that surround the nidus, are the most controversial ones, in term of classification, treatment and outcome.

The association of cerebral arteriovenous malformations (bAVM) and associated paranidal aneurysms, that is closely related to the AVM nidus, carry a high risk of rupture and re-rupture after initial hemorrhage. This association is consider as therapeutic challenge and supportive data about their natural history and best treatment modalities are still lacking. Our series aim to identify clinical course and result of endovascular treat-

ment of bAVM with associated paranidal aneurysm in our tertian center in Kyiv (Ukraine).

Material and methods. Four hundred forty three patients with verified brain AVM that were treated in SO «Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine» between 2004 and 2018 were evaluated. Among these patients, 123 (27,2%) patients had AVMs with associated intracranial arterial aneurysms (AAs). Among them, 73 (59,3%) patients had arterial prenidial, intranidal and venous postnidial aneurysms. All patients with other associated aneurysms were excluded. All radiological data were reviewed by senior researchers (S.D.V.) and (B.I.M.). There were 61 (83,6%) patients, who had single paranidal aneurysm and 12 (16,4%) multiple aneurysms. There were 32 (43,8%) women and 41 (56,2%) men, with a mean age - 34 years, ranging from 8 to 65 years.

According to angiographical data we divided aneurysm into 4 categories: arterial-prenidal (Fig. 1), intranidal (Fig. 2) and venous postnidial (Fig. 3) and we distinguished multiple aneurysm as a separate group of patients (Fig. 4). The main principle was the aneurysm feeling during angiography phase and localization of the aneurysm in AVM core: on the feeding vessels (prenidal), in AVM nidus (intranidal) and on the draining veins (postnidial). We measure diameter and mean size of aneurysms in all dimension [15].

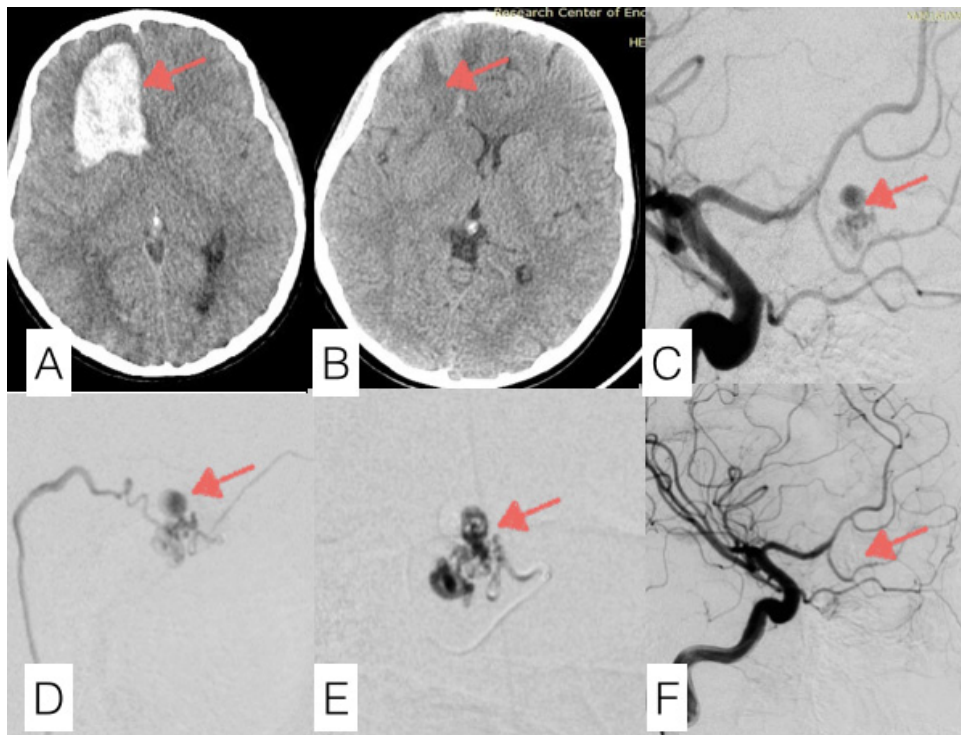


Fig. 1. A 11-year-old male with acute onset of severe headache. Axial unenhanced computed tomography (CT) scan obtained at the time of the onset revealed intracerebral hemorrhage in right frontal lobe (arrow). Patient underwent hematoma evacuation at the local neurosurgical department with a great recovery (B). DSA in our center revealed right frontal AVM with associated aneurysm (arrow) (C). Feeding vessel was cannulated and intraoperative selective DSA showed arterial prenidial aneurysm (arrow) (D) AVM was embolized with n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) (E). DSA after embolization showed total occlusion of AVM and aneurysm (F)

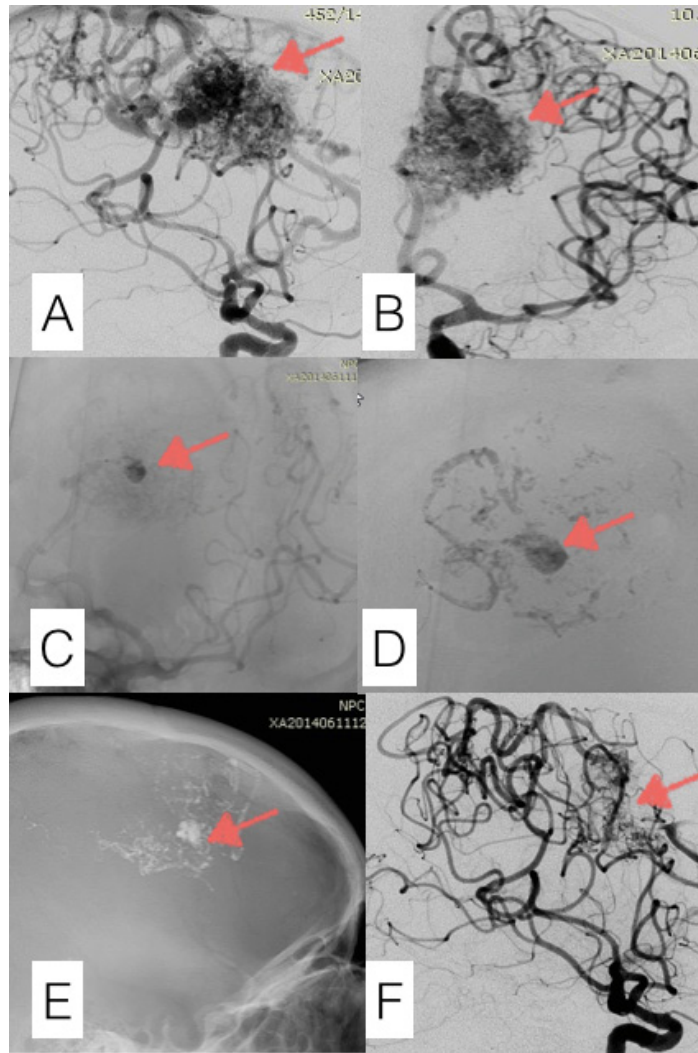


Fig. 2. A 37-year-old female with untreatable seizure. DSA revealed left frontal AVM with intranidal aneurysm (arrow), dominantly contrasting during parenchymatous phase (A and B). Patient underwent endovascular embolization with NBCA. Superselective angiogram during embolization showed actual intranidal aneurysm feeling (arrow) (C and D). DSA after embolization showed total aneurysm occlusion and small residual angiomatous AVM (arrow) that is seeing during the late parenchymatous phase

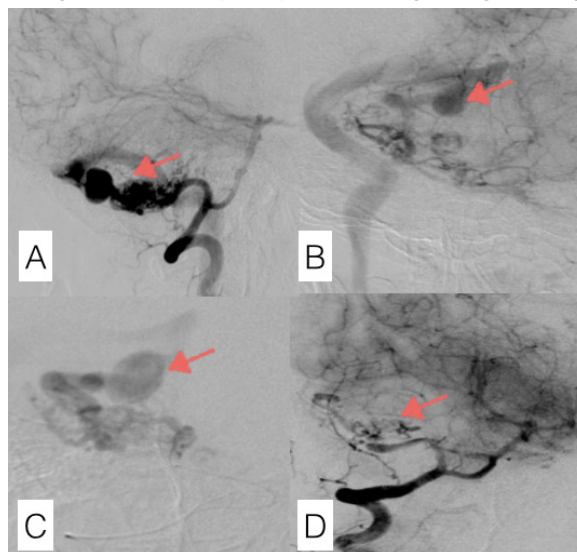


Fig. 3. A 12-year-old male with the history of subarachnoid haemorrhage. DSA revealed cerebellar AVM with postnidal aneurysm that was feeling during the late venous phase (A). Superselective DSA showed aneurysm on the draining vein (arrow) (B); Patient underwent AVM embolization with NBCA (C). Post-op DSA showed total AVM and aneurysm occlusion (arrow) (D)

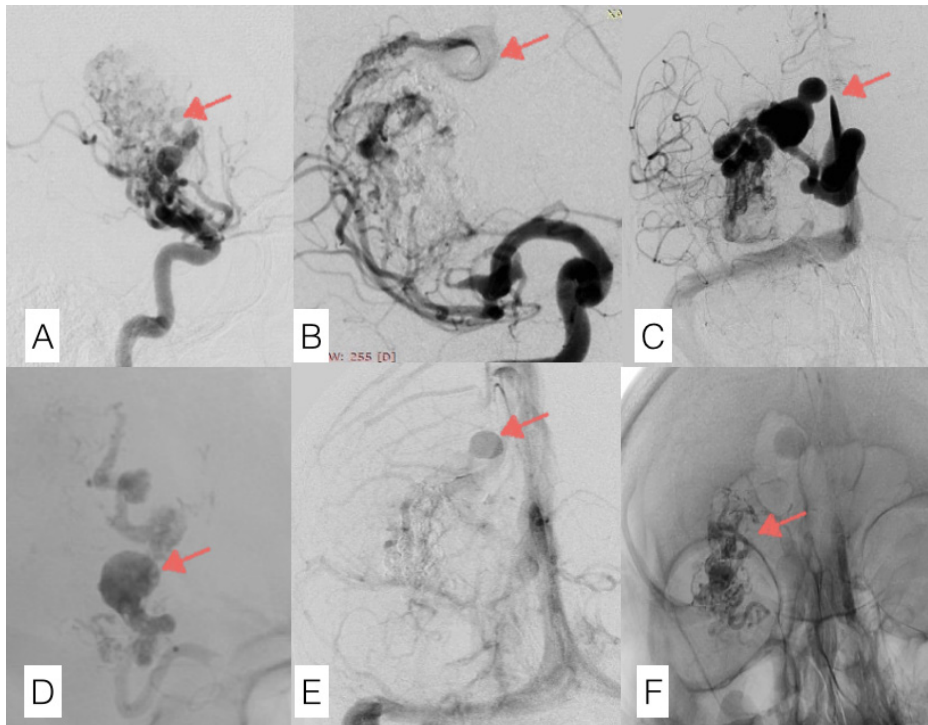


Fig. 4. A 54-year-old male with hemorrhagic presentation. DSA revealed AVM in the right occipital region with intranidal aneurysm (arrow) during parenchymatous phase (A), and venous postnidal aneurysm (arrow) during late venous phase (B). Patient underwent endovascular embolization with NBCA (D). DSA during procedure showed contrast retention in venous aneurysm (arrow) (E.) Control images after embolization showed embolic agent in AVM and intranidal aneurysm (arrow) (F)

Table 1. Clinical and radiological characteristics of AVM and associated paranidal aneurysms

Factor	Arterial prenidal aneurysm	Venous postnidal aneurysm	Intranidal aneurysm	Multiple aneurysms	P
no.of cases	22	20	19	12	-
age (mean)	27,1±10,2	35,3±9,9	32,1±8.6	34,5±9.3	$P_{(Anova)}=0,037^*$
Sex					
Female	7(31,8)	12 (60%)	7(36,8)	6(50%)	$P_{(χ^2)}=0.264$
Male	15 (68.2)	8 (40.0)	12 (63.2)	6(50%)	
AVM location					
lobar	17 (77,3)	18 (90%)	13 (68,4)	9 (75)	$P_{(χ^2)}=0.262$
deep	5 (22,7)	0	5 (26,3)	2 (16,7)	
infratentorial	0	2 (10%)	1(5,3)	1 (8,3)	
drainage (deep venous)	12 (54,5)	5(25%)	11(57,9)	9(75%)	$P_{(χ^2)}=0.034^*$
eloquent	10 (45,5)	5(25%)	8(42,1)	5(41,7)	$P_{(χ^2)}=0.543$
nidus size (3–6 cm)	13 (59,1)	15(75%)	13(68,4)	9(75%)	$P_{(χ^2)}=0.676$
Spezler-Martin grade (mean)	III (I-IV)	III (I-V)	III (II-IV)	III (II-V)	-
mean aneurysm size (mm)	6,1±1.9	11,7±2.6	4,9±1.8	4,3±1.9	$P_{(Anova)}=0,0001^*$
mean GCS score at admission (range)	14,8 (13-15)	14,8 (13-15)	15	14,5 (12-15)	
mRS at admission	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-5)	
mRS at discharge	1 (0-4)	0 (0-2)	1 (0-6)	1 (0-6)	
mRS change	0,5	0,4	0,2	0,25	

Table 2. Hemorrhagic presentation of AVM and associated paranidal aneurysms

	Total	Hemorrhagic presentation (%)
Arterial-intranidal aneurysms	22	16 (77,2%)
Intranidal	20	10 (50,0 %)
Venous-postnidal.	19	9 (47,4 %)
Multiple aneurysms	12	12 (100 %)
Total	73	47 (64.4%)

The chi-square is 11.5095 The p-value is 0.009*

According to clinical and imaging findings, we determined the clinical courses. All patients with AVM and paranidal aneurysm were symptomatic. We evaluate their presentation and initial diagnostic investigation. We divided patients into hemorrhagic presentation, seizure and other symptoms (headache, transient ischemic attack (TIA), sudden neurological deficit unrelated to hemorrhage). Hemorrhage was defined as a symptomatic event, when we found blood on CT.

In the case of AVM and associated aneurysms we focused on the aneurysm, aiming for its occlusion as quick as possible. Endovascular treatment was performed under general anesthesia after administration of 5,000 IU of heparin. AVM embolization was performed with liquid embolic agents NBCA, ONYX and Embolin (Ukrainian liquid embolic agent) [1], that were used to occlude AVM and aneurysms. We assessed hospitalization status according to Glasgow coma scale and modified Rankin scale at hospitalization and discharge.

ANOVA model was used to test group differences for continuous data. For analysis of categorical data we use Pearson's chi-squared test (χ^2). Statistical significance P values was accepted when alpha was <0.05 . The statistical analyses were computed

using Stata 12.

Results and their discussion. Patients and AVM Characteristics

Twenty two (30,2%) patients had arterial – prenidial aneurysms, 20 (27,4%) patients - intranidal, and 19 (26,0%) patients - venous – postnidal. Twelve (16,4%) patients had multiple aneurysm. Clinical and radiological data presented in Table 1.

The most frequent presenting symptom was hemorrhage, that occurred in 47 (64.4%) patients. All patients were transferred from other hospitals on 3-23 day after the initial hemorrhage. 14 (19,2%) patients had seizures and 12 (16,4%) patients had other symptoms (headache, TIAs, sudden neurological deficit unrelated to hemorrhage). The frequency of hemorrhagic presentation according to different type of associated aneurysms (Table 2).

In some cases, a reliable determination of the source of hemorrhage in the presence of AVM and associated paranidal aneurysm is difficult or impossible. However we consider in such circumstances that the source of bleeding is paranidal aneurysm and turn it into therapeutic focus. The average size of the arterial-prenidal aneurysms was $6,1 \pm 1,9$ mm, intranidal $4,9 \pm 1,8$ mm, and venous- postnidal $11,7 \pm 2,6$ mm.

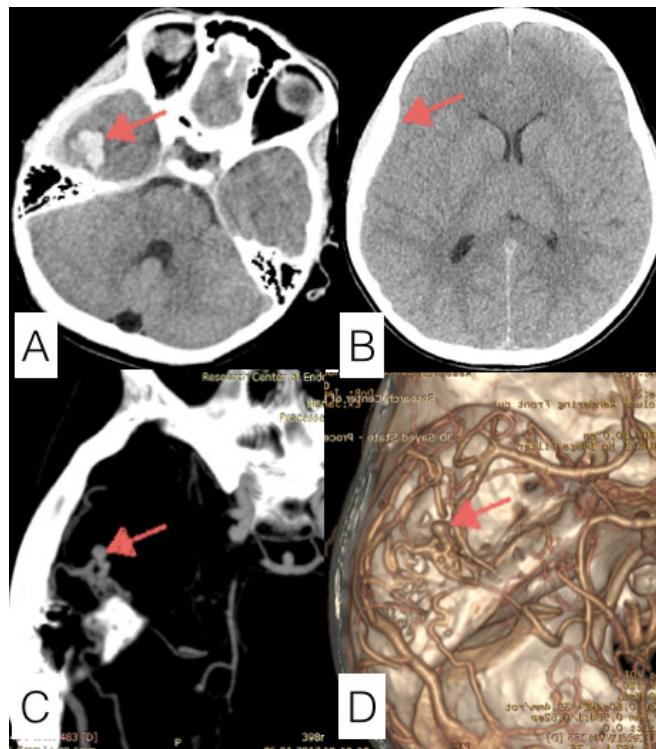


Fig. 5. A 8-years old female with acute intracerebral hematoma. - CT showed intracerebral hemorrhage in right temporal lobe and subdural hematoma without significant mass-effect (A and B); C - CT angiography revealed an AVM with intranidal aneurysms that is surrounded by intracerebral hematoma. D - CTA after reconstruction of cerebral vessels showed AVM with intranidal aneurysm

Table 3. Results of endovascular embolization according to Spetzler-Martin grade

Spezler-Martin grade	Arterial prenidal aneurysms (subtotal or target / total AVM occlusion)	Venous postnidal aneurysms (subtotal or target / total AVM occlusion)	Intranidal aneurysms (subtotal or target / total AVM occlusion)	Multiple aneurysms (subtotal or target / total AVM occlusion)	Total
Grade 1	0/2	0/2	0	0	4 (5,5 %)
Grade 2	1/2	1/2	3/2	2/0	13 (17,8 %)
Grade 3	7/5	7/3	4/1	3/2	32 (43,8 %)
Grade 4	4/1	4/0	8/1	4/0	22 (30,1 %)
Grade 5	0	1/0	0	1/0	2 (2,8 %)
Total	12/10	13/7	15/4	10/2	

Table 4. Risk of the hemorrhage of paravidal aneurysms

	OR (95%CI)	P ₍₂₎
Arterial prenidal	1,7 (0,58-5,1)	p=0,328
Intranidal	0,4 (0,15-1,2)	p=0,115
Venous postnidal	0,4 (0,13-1,1)	p=0,072
Multiple	17,5 (1,0-309,8)	p=0,010*

All patients underwent endovascular embolization for AVM and aneurysm occlusion, using NBCA, ONYX and Embolin [1]. Twenty three (31,5 %) AVMs were totally occluded without any radiological evident of feeling after procedure. In 50 (68,5%) cases partial or target embolization was achieved. The aim of target embolization was securing of AVM associated aneurysm. In 6 (30%) cases of venous – postnidal aneurysms contrast retention during final DSA was achieved. All other paravidal aneurysms were occluded with satisfactory results and were not visualized during final angiography (Table 3).

In 5 (6,8%) cases we observed the presence of new neurological deficits and in two cases (3,7%) - early hemorrhage after procedure, one of them was fatal. Excellent or good outcomes (mRS - 0,1,2) were observed in 58 (79,5%) patients at discharge. Unfavorable outcomes (mRS - 3-5) had 13 (17,8%) patients at discharge, and 2 (2,7%) patients died. Another one died after embolization because of pulmonary embolism. However we revealed clinical improvement in all groups at discharge (Table 1).

AVM-associated aneurysms were found in 27.2% of patients with AVM, among them 73 (59,3%) were paravidal. Among paravidal aneurysms there were arterial-prenidal (30,2 %), intranidal (27,4%), venous-postnidal (26,0%) aneurysms and 16.4% of patients had multiple aneurysms.

Forty-seven (64.4%) patients had hemorrhage. This data correlate with other studies [2,5,12,13,16]. The increased risk of hemorrhage in patients with AVM and associated aneurysms was made from cohort study with untreated patients [18]. The main theory of its appearance is imbalance between arterial and venous blood flow in AVM, that lead to aneurysmal dilatation of the vessel due to excessive flow [4]. Despite all current advantages in interventional neuroradiology there are still a lot of controversies in term of paravidal (pre - intra - and postnidal) aneurysms.

The frequency of hemorrhages in patients with paravidal aneurysms decreases with the «deepening» of associated aneurysms into malformation [3]. This is also concordant with hemodynamic theory of AVM associated aneurysms formation. It can be explained by reducing of hemodynamic load on the

vascular wall when it pass through the AVM, considering the hemodynamic resistance of the nidus. However in our study hemorrhage risk of arterial prenidal aneurysms wasn't significant, albeit show high incidence and trends toward it. Otherwise the present of multiple aneurysms (any pre- intra- and postnidal) were associated with significant risk of hemorrhage (p=0,010*) comparing with a single aneurysm (Table 4).

Our data support the priority of securing of associated aneurysms in general plan of bAVM management. Despite complication rate of endovascular treatment, that can reach 25%; range, 7.6%–55% [17], we support the preoperative embolization of associated paravidal aneurysms (particularly multiple arterial prenidal and intranidal) before any other treatment option, as they carry high risk of rupture.

Conclusion. Relationship between AVM with paravidal aneurysms and hemorrhagic presentation is obvious, however definite source of hemorrhage is difficult to evaluate. To our belief arterial prenidal and intranidal aneurysms especially multiple are the most dangerous and should be in therapeutic focus after it's finding. Endovascular embolization has the potential to be effective and safe in treatment of AVM with paravidal aneurysms and eliminate increased risk of hemorrhage.

REFERENCES

1. Щеглов В.И., Буцко Е.С., Анин Е.А. Результаты эндоваскулярной эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга с использованием жидкой композиции «эмболин» // Укр. журн. малошваз. та ендоскоп. ярургп 1998;2(4):22-28.
2. Almefty K, Spetzler RF. Arteriovenous malformations and associated aneurysms // World Neurosurg 2011; 76:396–397.
3. Anderson RC1, McDowell MM, Kellner CP. et al. Arteriovenous malformation-associated aneurysms in the pediatric population // J Neurosurg Pediatr. 2012; 9(1):11-6.
4. Barreau X., Marnat G., Gariel F., et al. Malformations artérioveineuses intracrâniennes //Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle 2014; 95(12):1161-1174 .

5. Brown Jr R. D., Wiebers, D. O. Torner J. C., et al. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, // *Journal of Neurosurgery* 1996; 85(1):29–32.
6. Da Costa L Wallace MCTer Brugge KG. et al. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations // *Stroke* 2009; 40:100–105.
7. Flores BC1, Klinger DR, Rickert KL, et al.. Management of intracranial aneurysms associated with arteriovenous malformations. // *Neurosurg Focus* 2014; 37(3):E11.
8. Friedlander RM. Arteriovenous malformations of the brain // *N Engl J Med* 2007; 356:2704-12.
9. Halim AX, Singh V, Johnston SC et al. Characteristics of brain arteriovenous malformations with coexisting aneurysms: a comparison of two referral centers // *Stroke* 2002; 33:675–679.
10. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Aneurysms increase the risk of rebleeding after stereotactic radiosurgery for hemorrhagic arteriovenous malformations // *Stroke* 2012; 43:2586–2591.
11. Lv X, Yang X, Jiang C, Wu Z: Characteristic of arteriovenous Malformations Associated with cerebral Aneurysms // *World Neurosurg* 2011; 76:288-291.
12. Marks MPLane BSteinberg GKChang PJ: Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants // *Radiology* 176:807–8131990
13. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, et al.: Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: Analysis of cases from a series of 662 pts. // *Neurosurgery* 2000; 46:793-802.
14. Norman A., Nohra C., Robert M. S., et al. Cerebral Arteriovenous Malformations: Evaluation and Management // *The Scientific World Journal* 2014; 6: 2014.
15. Park YS, Kwon JT. Recurrent cerebral arteriovenous malformation in a child : case report and review of the literature // *J Korean Neurosurg Soc.* 2009;45 (6): 401-4.
16. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W. et al. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence and risk of hemorrhage // *J Neurosurg* 1998; 89:539-546.
17. Van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. // *JAMA* 2011;306:2011–19
18. Willinsky R, Lasjaunias P, terBrugge K, et al. Brain arteriovenous malformations: analysis of the angio-architecture in relationship to hemorrhage (based on 152 patients explored and/or treated at the hospital Bicetre between 1981 and 1986). // *J Neuroradiol* 1988; 15:225–237.

SUMMARY

CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION WITH PARANIDAL ANEURYSMS. CLINICAL COURSE AND OUTCOME AFTER ENDOVASCULAR EMBOLIZATION

¹Shcheglov D., ¹Bortnik I., ¹Svyrydiuk O., ¹Vyval M., ²Gunia D.

¹State Organization “Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine”, Kiev, Ukraine; ²Jerarsi Clinic, Tbilisi, Georgia

The association of cerebral arteriovenous malformations (bAVM) and associated paranidal aneurysms, that is closely related to the AVM nidus, carry a high risk of rupture and re-

rupture after initial hemorrhage. This association is considered as a therapeutic challenge and supportive data about their natural history and best treatment modalities are still lacking. In this article we report our experience of their treatment.

We reviewed 443 cases of patients with AVMs between 2004 and 2018, who were treated at our institution and found 73 (16,5%) cases of AVM association with paranidal aneurysms (22 (30,2%) arterial – prenidial, 20 (27,4%) intranidal, and 19 (26,0%) venous – postnidial). Twelve (16,4 %) patients had multiple aneurysm. All patients received endovascular treatment with n-butyl cyanoacrylate (NBCA), ONYX or Embolin embolization. We evaluated clinical and radiological data, treatment and outcomes at discharge.

Among 73 patients (32 (43,8 %) women and 41 (56,2 %) men, mean age - 34 years, 8 - 65 years) with AVM and paranidal aneurysms who were enrolled in our study, hemorrhage was the most frequent presenting symptom (47 patients (64.4%). The timing of procedure varied between 3 - 23 days. Total occlusion of AVM was achieved in 23 (31,5%) cases, in all other cases partial or target occlusion with obligatory aneurysm embolization was done. Seven (9,6%) patients had complication (5 ischemic and 2 hemorrhagic) after procedure. Clinical improvement was seen in all groups at discharge. Mean change of mRS score between admission and discharge was 0,2-0,5 point. Excellent or good outcome (mRS - 0,1,2) was observed in 58 (79,5%) patients at discharge. Unfavorable outcome (mRS - 3-5) had 13 (17,8%) patients, mRS - 6 - 2 (2,7%) patients. Patients sustaining AVM and multiple paranidal aneurysms had higher risk of hemorrhage comparing with single one (OR-17,5 (95% CI -1,0-309,8 (p=0,010).

Relationship between AVM with paranidal aneurysms and hemorrhagic presentation is obvious, however definite source of hemorrhage is difficult to evaluate. To our belief arterial prenidial and intranidal aneurysms especially multiple are the most dangerous and should be in therapeutic focus after it's finding. Endovascular embolization has the potential to be effective and safe in treatment of AVM with paranidal aneurysms.

Keywords: arteriovenous malformation, associated aneurysm, hemorrhage, endovascular embolization.

РЕЗЮМЕ

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ С ПАРАНИДАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ

¹Щеглов Д.В., ¹Бортник И.Н., ¹Свиридюк О.Е., ¹Вываль Н.Б., ²Гунья Д.Д.

¹Государственная организация «Научно-практический центр эндоваскулярной нейрорадиологии НАМН Украины», Киев, Украина; ²Клиника Джерарси, Тбилиси, Грузия

Ассоциация церебральных артериовенозных мальформаций (АВМ) и связанных с ними паранидных аневризм, несут в себе высокий риск разрыва и повторного разрыва после начального кровоизлияния. Эта связь считается терапевтической проблемой. По сей день отсутствуют подтверждающие данные об их естественном течении и лучших методах лечения. В статье описан собственный опыт их лечения.

Рассмотрены 443 случая пациентов с АВМ в период 2004-2018 гг., из которых обнаружено 73 случая АВМ с

პარანიდальными аневризмами: 22 (30,2%) - артериально-пренидальными, 20 (27,4%) - интранидными и 19 (26,0%) - венозно-постнидальных, 12 (16,4%) пациентов имели множественные аневризмы. Все пациенты получали эндоваскулярное лечение н-бутилцианоакрилатом (NBCA), ONYX или эмболином. Проводилась оценка клинических и рентгенологических данных, лечения и результатов при выписке.

В исследование включены 32 (43,8%) женщины и 41 (56,2%) мужчина, средний возраст - 34 года с АВМ и паранидальными аневризмами. Кровоизлияние было наиболее частым симптомом - 47 (64,4%) пациентов. Сроки процедур варьировали в пределах от 3 до 23 дней. Полная окклюзия АВМ достигнута в 23 (31,5%) случаях, во всех остальных случаях выполнена частичная или целевая окклюзия с обязательной эмболизацией аневризмы. У 7 (9,6%) пациентов после процедуры выявлены осложнения - 5 ишемических и 2 геморрагических. Клиническое улучшение при выписке отмечено во всех группах. Среднее изменение показателя по модифицированной шкале Рэнкина между поступлением и выпиской составило 0,2-0,5 балла. Превосходный или хороший результат (mRS - 0,1,2) при выписке наблюдался у 58 (79,5%) пациентов, неблагоприятный результат (mRS - 3-5) - у 13 (17,8%) пациентов, умерло (mRS - 6) 2 (2,7%) пациента. Пациенты, перенесшие АВМ и множественные паранидальные аневризмы, были подвержены более высокому риску кровоизлияния в сравнении с одиночными (ОШ-17,5 (95% ДИ -1,0-309,8 (p=0,010)).

Связь между АВМ с паранидальными аневризмами и геморрагическим проявлением очевидна, однако, иногда определить источник кровоизлияния трудно. По мнению авторов, артериальные пренидальные и интранидальные аневризмы, особенно множественные, являются наиболее опасными и должны быть в центре внимания после их обнаружения. Эндоваскулярная эмболизация является эффективна и безопасна при лечении АВМ с паранидальными аневризмами.

რეზიუმე

ცერებრული არტერიოვენოზური მალფორმაციები პარანიდული ანევრიზმებით. კლინიკური მიმდინარეობა და ენდოვასკულური ემბოლიზაციის შემდგომი გამოსავალი

¹დ.შნეგლოვი, ¹ი.ბორტნიკი, ¹ო.სვირიდიუკი, ¹ნ.ვივალი, ²დ.გუნია

¹სახელმწიფო ორგანიზაცია “უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ნაციონალური აკადემიის ენდოვასკულური ნეირო-რადიოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი“, კიევი, უკრაინა; ²კლინიკა ჯერარსი, თბილისი, საქართველო

ცერებრული არტერიოვენოზური მალფორმაციების (ავმ) და მათთან დაკავშირებული პარანიდული ან-

ევრიზმების ასოციაცია, რომლებიც მჭიდრო კავშირშია ავმ-თან, ატარებენ როგორც პირველადი, ასევე განმეორებითი ვასკლოზის მაღალ რისკს, უკვე არსებული სისხლჩაქცევის შემდეგ. აღნიშნული კავშირი ითვლება თერაპიულ პრობლემად და დღემდე არ არსებობს დამამტკიცებელი მონაცემები მათი მიმდინარეობის და მკურნალობის საუკეთესო მეთოდებთან დაკავშირებით. აღნიშნულ სტატიაში წარმოდგენილია მათი მკურნალობის გამოცდილება.

განხილულია ავმ-ის მქონე 443 პაციენტის შემთხვევა, რომლებიც მკურნალობდნენ 2004-2018 წწ. გამოვლენილია ავმ-ის 73 შემთხვევა პარანიდული ანევრიზმებით: 22 (30,2%) - არტერიულ-პრენიდული, 20 (27,4%) - ინტრანიდული და 19 (26,0%) - ვენოზურ-პოსტნიდული. 12 (16,4%) შემთხვევაში აღინიშნა მრავლობითი ანევრიზმები. პაციენტებს ჩაუტარდა ენდოვასკულური მკურნალობა ნ-ბუთილციანოაკრილატით (NBCA), ONYX ან ემბოლიზის საემბოლიზაციო მასალების გამოყენებით. კლინიკური და რენტგენოლოგიური მონაცემების გათვალისწინებით შეფასდა მკურნალობის შედეგები საავადმყოფოდან გაწერის დროს.

კვლევაში ჩართული იყო პარანიდული ანევრიზმით 32 (43,8%) ქალი და 41 (56,2%) კაცი, საშუალო ასაკი - 34 წელი. სისხლჩაქცევა წარმოადგენდა მეტად უფრო ხშირ სიმპტომს - 47 (64,4%) პაციენტი. ჩატარებული პროცედურების ვადები ვარიირებდა 3-დან 23 დღემდე. ავმ-ის სრული ოკლუზია მიღწეულია 23 (31,5%) შემთხვევაში. ყველა სხვა დანარჩენ შემთხვევაში შესრულებულია ავმ-ის ნაწილობრივი ან მიზნობრივი ოკლუზია ანევრიზმის სავალდებულო ემბოლიზაციით. ჩატარებული პროცედურის შემდეგ 7 (9,6%) პაციენტს აღინიშნა გართულება - 5 იშემიური და 2 ჰემორაგიული. გაწერისას ყველა ჯგუფში ადგილი ჰქონდა კლინიკურ გაუმჯობესებას. პოსპიტალიზაციისა და გაწერის საშუალო მაჩვენებლის ცვლილება მონივიციონირებული რანკინის სკალის მიხედვით შეადგინა 0,2-0,5 ბალი. საუკეთესო ან კარგი შედეგი გაწერისას (mRS - 0,1,2) აღინიშნა 58 (79,5%) პაციენტს. არაკეთილსაიმედო (mRS - 3-5) - 13 (17,8%) პაციენტს, (mRS - 6) - 2 (2,7%) პაციენტს. ავმ-ის და მრავლობითი პარანიდული ანევრიზმებით პაციენტებში გამოვლინდა სისხლჩაქცევის უფრო მაღალი რისკი ვიდრე ერთეული პარანიდული ანევრიზმების შემთხვევებში (OR-17,5 (95% CI -1,0-309,8 (p=0,010)).

პარანიდული ანევრიზმების მქონე ავმ-ის კავშირი ჰემორაგიულ გამოვლენებთან ნათელია, თუმცა, ზოგ შემთხვევაში სისხლჩაქცევის პირველადი წყაროს დადგენა რთულია. ავტორთა აზრით არტერიული პრენიდული და ინტრანიდული ანევრიზმები, განსაკუთრებით მრავლობითი, წარმოადგენენ უფრო დიდ საშიშროებას და საჭიროებენ განსაკუთრებულ ყურადღებას და მკურნალობას. ენდოვასკულური ემბოლიზაცია წარმოადგენს ეფექტურ და უსაფრთხო საშუალებას პარანიდული ანევრიზმით ავმ-ის მკურნალობაში.

СИНДРОМ ИМЕРСЛУНД-ГРЕСБЕКА - НАСЛЕДСТВЕННАЯ ФОРМА ВИТАМИН В₁₂ -ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Квезерели-Копадзе М.А., Мтварелидзе З.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской и подростковой медицины;
Новая детская клиника им. И.Д. Ццицивили, Тбилиси, Грузия*

Витамин В₁₂ (вит. В₁₂) необходим для нормального функционирования всего организма, особенно кроветворной, пищеварительной и нервной систем, т.к. он участвует в синтезе ДНК. При дефиците вит. В₁₂ нарушается митотический цикл быстро пролиферирующих клеток костного мозга, желудочно-кишечного тракта и обмен жирных кислот, что способствует демиелинизации серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах [2,3,8].

В организме взрослого человека содержится 2-5 мг. вит. В₁₂, дневная потребность составляет 5-7 мкг, тогда как у детей раннего возраста – лишь 0,1 мкг [7,8], (в 100 мл. женского молока содержится 0,11 мкг вит В₁₂) [6]. Основным депо вит. В₁₂ является печень, выделяется, в основном, желчью, однако 75% реабсорбируется [4].

Дефицит вит. В₁₂ в детском возрасте встречается редко. С возрастом его частота увеличивается и если у подростков составляет 0,1%, то в пожилом возрасте - 1,9% [4,8]. В Грузии в детском возрасте частота вит. В₁₂- дефицитной анемии составляет 0,04% [2].

Одним из ведущих проявлений дефицита вит. В₁₂ является мегалобластная анемия. Выделяют приобретенные, врожденные и наследственные формы вит. В₁₂-дефицитной анемии. К последним относятся: синдром Иммерслунд-Гресбека, наследственный дефицит гастромукопротеина, дефицит транскобаламина II, болезнь кобаламина А,В,С,Д. Они чаще проявляются в возрасте старше 6 месяцев, так как к этому периоду иссякают антенатальные запасы этого витамина [7].

Среди наследственных форм вит. В₁₂- дефицитной анемии особый интерес представляет синдром Иммерслунд-Гресбека (с.Им.-Гр.) или эссенциальная эпителиопатия с мегалобластной анемией, связанная с нарушением абсорбции вит. В₁₂.

Заболевание впервые почти одновременно описали О. Imerslund (1959) в Норвегии и О. Grasbeck и соавт. (1960) в Финляндии [3]. Это редкое заболевание (до 2014 г. описано до 300 клинических случаев) [6], чаще встречается у малочисленных народов и наций, где разрешены родственные браки, т.е. снижена генетическая разнообразность, передается аутосомно-рецессивным путем, болеют дети обоих полов [2,4,7]. К концу XX века установлены генетические маркеры синдрома – это мутация в одном из двух генов: Кубулина (CUBN) на хромосоме 10 или амнионлес (AMN) на хромосоме 14. Оба белка входят в состав рецепторов CUBAM эритроцитов и почечных канальцев [5,10].

В основе патогенеза заболевания лежит селективное нарушение мальабсорбции вит. В₁₂ в подвздошной кишке, причины которого по сей день до конца неизвестны. Синдром отличается от классической вит. В₁₂-дефицитной анемии постоянной протеинурией при отсутствии других изменений в моче и сохранении функции почек. Существует мнение, что причиной этого является десквамация слизистой кишечника и эпителия почечных канальцев, что и вызывает мегалобластную анемию и протеинурию [2,6,10].

Клинические симптомы с. Им.-Гр. чаще всего проявляются в возрасте 7-24 месяцев, когда исчерпываются внутриутробные запасы вит. В₁₂. Для развернутой клинической картины характерны поражения кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем. У детей отмечаются вялость или раздражительность, беспокойство, гипорефлексия, парестезии, снижение аппетита, замедление весовых прибавок, отставание в физическом и умственном развитии. Нередко отмечается тошнота, рвота, диарея. Постепенно нарастает бледность кожных покровов и слизистых, появляется субиктеричность склер, характерен глоссит, стоматит, гепатоспленомегалия [4,10].

В периферической крови наблюдаются гипер- или нормохромная анемия, макроцитоз, мегалоцитоз, полихромазия, базофильная пунктация эритроцитов, палочки Жолли, кольца Кебота в эритроцитах. Характерно нарушение дифференцировки и других клеток крови – умеренная лейкоцитопения, гиперсегментация ядер нейтрофилов. Решающее значение в диагностике синдрома принадлежит исследованию аспирата костного мозга, которое выявляет гиперплазию клеток эритроидного ряда с преобладанием мегалобластов [1,6].

При обострении повышается непрямо́й билирубин. Протеинурия, без поражения почек и нарушения их функции, является патогномичным признаком с. Им.-Гр. Содержание вит. В₁₂ в крови снижено. Для подтверждения диагноза с. Им.-Гр. следует провести генетические исследования с целью установления мутации CUBN и AMN [6,9].

Лечение с. Им.-Гр. заключается в пожизненном парэнтеральном введении вит. В₁₂. Без лечения у пациента возможна спонтанная клиническая ремиссия, с последующими рецидивами. К гемотрансфузиям прибегают лишь по жизненным показаниям. При правильном лечении, здоровье и развитие пациента соответствует возрасту. Прогноз благоприятен [4,9].

Случай из практики. В 1988 г. наблюдали пациента 2,5 лет, которому впервые в Грузии установлен диагноз синдрома Иммерслунд-Гресбека (ранее он лечился с различными диагнозами). Пациент до настоящего времени проводит лечение вит. В₁₂, находится в ремиссии [1].

В 2018 году в Педиатрической академической клинике Тбилисского государственного медицинского университета им. Г. Жвания в амбулаторных условиях наблюдался пациент с анемией, которому в последствии был установлен диагноз синдрома Иммерслунд-Гресбека.

Выписка из истории болезни (амбул. история №91): больной мальчик А.М., азербайджанец, возраст 1 год 2 месяца, житель Марнеульского района, приведён на амбулаторную консультацию 11.01.2018 г. по поводу анемии неизвестной этиологии.

Из анамнеза следует: за 2 недели до визита в клинику у ребенка начались диспепсические явления, гипертермия, плохо принимал пищу. Внимание родителей привлекла нарастающая бледность. При исследовании периферической крови выявлена анемия средней тяжести.

Ранний анамнез: ребенок родился от I физиологически протекающей беременности и родов в срок, с массой тела 3100 гр, длиной 51 см, необходимо отметить, что родители пациента находятся в кровном родстве, однако наследственные заболевания в семьях отрицают. Neonatalный период мальчика протекал без особенностей. До 5 месяцев находился на грудном вскармливании, затем переведен на смешанное, сбалансированное питание. Прибавлял в весе хорошо, не болел. В возрасте 8,5 месяцев ребенок госпитализирован по месту жительства по поводу ОРВИ. При лабораторных исследованиях выявлены анемия и протеинурия, что тогда объяснили инфекционным процессом. На фоне лечения состояние больного улучшилось, хотя он потерял аппетит и отмечалась задержка в прибавке веса.

При первом визите в клинику привлекла внимание бледность и сухость кожных покровов, субиктеричность склер, вялость, раздражительность, нарушение сна. При осмотре ротовой полости - явления глоссита, со стороны внутренних органов - слабый систолический шум у верхушки сердца, умеренная гепатоспленомегалия. Дефекация и мочеиспускание регулярные. Масса тела 9.200 г, рост 81 см. Неврологический статус без особых нарушений, психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту. Больному проведены лабораторно-инструментальные исследования (таблица 1).

Ср. диаметр эритроцитов 9,8 мкм.

Реакция Кумбса (прямая, непрямая) – отрицательная.

Реакция кала на скрытое кровотечение - отрицательная.

Биохимический анализ крови (12.01.18): общий билирубин 36,8 мкмоль/л за счет непрямого (прямой билирубин 2,3 мкмоль/л). Другие биохимические показатели: ферритин, общий белок, функциональные пробы печени – в норме. Са – в норме.

Общий анализ мочи – легкая протеинурия (0,180 мг/л), другие показатели функции почек в норме.

Общий анализ кала без особенностей, гельминты не обнаружены. Ультрасонография органов брюшной полости (11.01.18) без особенностей.

С согласия родителей проведена аспирация костного мозга.

Медулограмма (15.01.18): костный мозг клеточный, мие-

лоидный, встречаются гигантские метамиеоциты, гиперсегментация ядер нейтрофилов, мегакариоцитарный росток сохранен.

Эритропоэз мегалобластный, значительно увеличено общее кол-во мегалобластов (31,8%), встречаются мегалоциты, двухядерные мегалобласты и мегалоциты. Лейко-эритробластический индекс 4:1.

Исключены заболевания, протекающие с макроцитозом и протеинурией: апластические, дисэритропоэтические, сидеробластные анемии, миелодиспластический синдром, острые лейкомии, тубулярные, гломерулярные нарушения и паразитарные заболевания.

Содержание вит. В₁₂ в сыворотке – 100 мл/дл – снижено. Генетические исследования не проводили.

На основании обобщения анамнестических, физикальных и параклинических данных: проявление заболевания в раннем возрасте, его циклическое течение, родственная связь родителей, анемический синдром с иктеричным оттенком, глоссит, астено-вегетативный синдром, гепатоспленомегалия, в периферической крови - анемия, гиперхромия, макроцитоз, мегалоцитоз, остатки ядер эритроцитов, нормобластоз, увеличение объема и диаметра эритроцитов, гиперсегментация ядер нейтрофилов, непрякая гипербилирубинемия на фоне нормальных других биохимических показателей, отрицательная реакция кала на скрытое кровотечение и гельминты, отрицательная реакция Кумбса, постоянная, легкая протеинурия на фоне сохранения почечных функций, на медулограмме – типичная картина мегалобластной анемии, низкий показатель вит. В₁₂ в крови – установлен диагноз синдрома Иммерслунд-Гресбека.

Назначено лечение вит. В₁₂ (цианкобаламин – 200 мкг/сут. парэнтерально) 5 дней, фолиевая кислота. Состояние больного улучшилось, приостановилось снижение показателей красной крови, резко повысились ретикулоциты (ретикулоцитарный криз), что указывает на эффективность терапии (таблица 2).

Лечение продлилось 2 недели, удалось купировать анемию (Гм - 11,2 г/дл., Рет. – 21%), однако сохранилась легкая протеинурия.

Пациенту даны рекомендации относительно профилак-

Таблица 1. Общий анализ крови больного А.М.(11.01.18)

<p>Гм.- 7,7 г/дл Эр. – 1,81 X 10¹² MCV – 105 фл Рет. – 30 % Лейк. – 5,7 X 10⁹ Тр. – 162 X 10⁹ Нейтроф: п-6%, с- 40%; э - 2%, м – 9%, л- 4% СОЭ – 12 мм/ч</p>	<p>Эритрограммма: Нормо-макроцитоз, анизопойкилоцитоз. Встречаются мегалоциты, эритр.с базофильной пунктацией, палочки Жолли, нормобл. 2:200/л. Наблюдается гиперсегментация ядер нейтрофилов.</p>
---	--

Таблица 2. Общий анализ крови больного А.М.(21.01.18)

<p>Гм.- 9,8 г/дл Эр. – 3,1 X 10¹² MCV – 90 фл Рет. – 125 % Лейк. – 5,9 X 10⁹ Тр. – 212 X 10⁹ Нейтроф: п-1,5%, с- 37%; э – 3,5%, м – 11,5%, б – 0,5% , л – 4% СОЭ – 8 мм/ч</p>	<p>Морфоэритрограмма: нормохромия, анизоцитоз, макро-нормоцитоз.</p>
--	--

тического приема вит. B₁₂ внутримышечно 100 мкг/сутки, один раз в месяц в течении всей жизни.

Катамнестические наблюдения спустя 3, 6, 9, 12, 15, 18 месяцев показали, что на фоне базового лечения состояние больного хорошее, прибавляет в весе и росте. Гематологические показатели нормализовались и остались стабильными, однако сохраняется макроцитоз эритроцитов и легкая протеинурия. Наблюдение за больным продолжается.

Таким образом, мегалобластные анемии как наследственные, так и врожденные и приобретенные в детском возрасте встречаются редко, их сложно диагностировать. Демонстрация таких клинических случаев, как синдром Имерслунд-Гресбека имеет как теоретическое, так и практическое значение, так как такие больные часто, длительное время, лечатся с разными диагнозами, а своевременное установление правильного диагноза, тактика лечения и превенция являются залогом благоприятного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. ა. კვეზერელი-კოპაძე, ზ. მთვარელიძე, მ. კვეზერელი-კოპაძე. ქრონიკული მეგალობლასტური ანემია პროტეინურიით - იმერსლუნდის სინდრომი. ჟ. "მკურნალო" 1999; 4-5: 47-49.
2. ა. კვეზერელი-კოპაძე, მ. კვეზერელი-კოპაძე, ზ. მთვარელიძე. ანემიები ბავშვთა ასაკში. თბ.: 2003; 149-161.
3. Алексеев Н. А. Гематология детского возраста. С-Петербург. 2009, 351-352.
4. Руководство по гематологии. Под ред. А. И. Воробьева, Москва. Т. 3. 2005, 198-210.
5. Allen L.M. Causes of vit. B₁₂ and folate deficiency. Food Nutr. Bull 2008; 29 (2 suppl): 20-31
6. Davallia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate deficiency disorders. British J. of Haematology, 2014; 166: 496-513
7. Moore G. Kniged G. Blann A. Haematology. Oxford Un. Press, 2016. Ed.2. 134-135
8. Nutritional anaemias: foods for effective prevention and control. World Health Org. 2017 (ISBN 978 -92-4 -151306-7), 14-16, 28-30.
9. Rasmussen S.A. Fernhoff P.M. Scanlon K.S. Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. J. pediatr. 2001. 138.10-17.
10. Wickramasinghe S.N. Diagnosis of megaloblastic anemias. Blood Rev. 2006, 20, 299.318.

SUMMARY

IMERSLUND-GRÄSBECK SYNDROME CONGENITAL FORM OF VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA

Kvezereli-Kopadze M., Mtvarelidze Z.

Tbilisi State Medical University, Department of Children and Adolescents; I. Tsitsishvili New Children Clinic, Tbilisi, Georgia

Normal red blood cells maturation depends on many different hematological factors, including vitamin (vit.) B₁₂.

Megaloblastic anemias are basically caused by vit. B₁₂ deficiency. In childhood the deficiency of this vitamin is extremely rare.

The article captures findings of observation of the patient with rare form congenital vit. B₁₂ deficiency anemia – Imer-slund-Gräsbeck syndrome. The disease is characterized with selective intestinal malabsorption of vit. B₁₂ and permanent proteinuria, without sings of kidney disease. The diagnosis was confirmed by our team in early childhood and based on the history, clinical and paraclinical data. After two weeks of specific treatment with vit. B₁₂, complete clinical – hematological remission was achieved. Treatment includes lifelong vit. B₁₂ injections once per month. Cathamnesic observation for 18 months revealed that the patient is in remission, but there was continued macrocytosis of red blood cells and mild proteinuria.

The presented case is interesting as a rare case of megaloblastic anemia caused by vit. B₁₂ deficiency in childhood. Such patients often treated under different diagnosis. In such cases early diagnosis, treatment and prevention are crucial for the good prognosis.

Keywords: megaloblastic anemia, vitamin B₁₂ deficiency, Imer-slund-Grasbeck syndrome, treatment and prevention.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ИМЕРСЛУНД-ГРЕСБЕКА - НАСЛЕДСТВЕННАЯ ФОРМА ВИТАМИН B₁₂ -ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Квезерели-Копадзе М.А., Мтварелидзе З.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской и подростковой медицины; Новая детская клиника им. И.Д. Ццицишвили, Тбилиси, Грузия

Созревание эритроидных клеток крови зависит от различных факторов, одним из которых является витамин (вит.) B₁₂. Проявлением дефицита вит. B₁₂ является мегалобластная анемия. В детском возрасте дефицит этого витамина встречается крайне редко.

В статье описывается случай больного редкой формой наследственной вит. B₁₂-дефицитной анемии – синдромом Имерслунд-Гресбека. Заболевание характеризуется селективным нарушением интерстициальной мальабсорбции вит. B₁₂ и перманентной протеинурией при сохранении функции почек. Диагноз установлен в раннем детском возрасте на основании обобщения анамнестических, клинических и параклинических данных.

После двухнедельного курса специфического лечения вит. B₁₂ достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Дальнейшее лечение заключается в парентеральном введении вит. B₁₂ один раз в месяц в течение всей жизни. Катамнестические наблюдения за больным в течение 18 месяцев показали, что больной находится в ремиссии, однако сохраняется макроцитоз эритроцитов и легкая протеинурия.

Приведенный случай интересен в том плане, что мегалобластные анемии в детском возрасте встречаются редко, их трудно диагностировать. Пациенты с синдромом Имерслунд-Гресбека часто лечатся с различными диагнозами. В подобных случаях, своевременное установление правильного диагноза, тактика лечения и превенция являются залогом благоприятного прогноза.

რეზიუმე

იმერსლუნდ-გრესბეკის სინდრომი - ვიტამინ B₁₂-ის დეფიციტით გამოწვეული ანემიის მემკვიდრეობითი ფორმა

მ.კვეზერელი-კოპაძე, ზ.მთვარელიძე

თბილისის სახელმწიფო მედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი; ი. ციციშვილის სახ. ბავშვთა ახალი კლინიკა, თბილისი, საქართველო

სისხლის ერთროდული რიგის უჯრედების მომწიფება დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორზე, მათ შორისაა ვიტამინი (ვიტ.) B₁₂. ამ ვიტამინის დეფიციტის ყველაზე მნიშვნელოვან გამოვლენას მეგალობლასტური ანემია წარმოადგენს. ვიტ. B₁₂-ის დეფიციტი ბავშვთა ასაკში იშვიათად გვხვდება.

სტატიაში მოყვანილია დაკვირვების შედეგები ავადმყოფ ბავშვზე ვიტ. B₁₂-ის დეფიციტით გამოწვეული ანემიის იშვიათი მემკვიდრეობითი ფორმით - იმერსლუნდ-გრესბეკის სინდრომით. დაავადება ხასიათ-

დება ნაწლავებიდან ვიტ. B₁₂-ის სელექციური მალაბსორბციით და თითქმის მუდმივი პროტეინურიით თირკმლის ფუნქციის შენარჩუნების ფონზე. პაციენტს დიაგნოზი დაუდგინდა ადრეულ ასაკში ანამნეზური, კლინიკური და პარაკლინიკური მონაცემების შეჯერების საფუძველზე. ჩატარდა ვიტ. B₁₂-ით სპეციფიური თერაპიის 2-კვირიანი კურსი, მიღებული იყო კლინიკო-ჰემატოლოგიური რემისია, შემდგომ დაინიშნა შემანარჩუნებელი თერაპია ვიტ. B₁₂-ით პარენტერალურად თვეში 1-ჯერ მთელი სიცოცხლის მანძილზე. კატამნეზურმა დაკვირვებამ 18 თვის მანძილზე გვიჩვენა, რომ პაციენტი იმყოფება რემისიაში, თუმცა შენარჩუნებულია ერთროციტების მაკროციტოზი და მსუბუქი პროტეინურია.

მოყვანილი შემთხვევა საინტერესოა იმ თვალსაზრისით, რომ მეგალობლასტური ანემიები, განპირობებული ვიტ. B₁₂-ის დეფიციტით, ბავშვთა ასაკში იშვიათია, მათი დიაგნოსტიკა რთულია. ავადმყოფებს იმერსლუნდ-გრესბეკის სინდრომით ხშირად მკურნალობენ სხვადასხვა დიაგნოზებით. ასეთ შემთხვევებში სწორი დიაგნოზის დროული დადგენა, მკურნალობა და პროვილაქტიკა კეთილსაიმედო პროგნოზის საწინდარია.

СОДЕРЖАНИЕ СУБСТАНЦИИ P, ЭНДОТЕЛИНА-1 И ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ И ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Слуцкая Т.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Самохин И.В.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

Частая (3 и более раз в год) заболеваемость детей острыми бронхитами - рекуррентными бронхитами (РБ), является одной из значимых проблем современной мировой и отечественной педиатрии [1,20], так как данные заболевания и их осложнения ежегодно являются причиной 704 000 смертей и более 6000000 эпизодов хронизации патологического процесса в бронхах или потери трудоспособности [12].

Характер течения этих заболеваний в большинстве случаев обусловлен состоянием секреторно-эвакуаторных механизмов бронхиального дерева, обеспечивающих очистку его слизистых оболочек от различных патогенов (вирусы, бактерии, токсины) [5]. Нарушение этого защитного механизма при РБ, в основе которого лежит дисбаланс нейро-вегетативных рефлексов, способствует ухудшению течения заболевания и формированию осложнений [3].

Одним из состояний, приводящих к таким последствиям, является синдром вертебробазилярной артериальной системы - СВБАС (согласно МКБ-10: рубрика G 45.0 класса V - сосудистые заболевания нервной системы), синонимом которого является понятие «вертебробазилярная недостаточность» - ухудшение функционирования мозга вследствие ослабления кровотока в базилярной и позвоночных артериях, приводящее к функциональным расстройствам ЦНС [4]. Причинами могут быть врожденная аномалия базилярной или позвоночных артерий, перинатальная энцефалопатия, а фактором риска - любое повреждение позвоночника

ребенка, например, во время родов [19], в результате чего развиваются нарушения нейрогенной регуляции секреторно-эвакуаторной функции слизистой оболочки бронхов, что ухудшает течение РБ [2].

Исследование и анализ особенностей нейрогенного обеспечения течения РБ у детей с СВБАС путем изучения уровней некоторых нейрогенных и вазоактивных субстанций, которые влияют на активность воспалительного процесса - субстанции P, вазоактивного интестинального пептида (ВИП) и эндотелина-1 (ЭТ-1) значимо с точки зрения оценки влияния нейро-сосудистых структур на течение респираторной патологии. Известно, что уровень субстанции P непосредственно определяет тяжесть и продолжительность клинической симптоматики РБ, вызывая длительный спазм гладких мышц с развитием одышки, отека и гиперсекреции слизи, обтурирующей дыхательные пути [7]. Дисфункция в системе ВИП приводит к угнетению коры надпочечников с ослаблением противовоспалительного сегмента иммунной системы и подавлением симпатической регуляции с нарушением бронхиального тонуса [10]. Рост сыровоточного содержания ЭТ-1 способствует усилению системного воспаления, сосудистого и бронхиального спазма, негативно влияя на течение как СВБАС, так и бронхита [11]

Баланс данных соединений меняется при наличии нарушений в вертебробазилярном бассейне [18], поэтому их исследование позволит установить наиболее значимые эле-

менты патогенеза исследуемых состояний, что в последующем обеспечит повышение эффективности реабилитационно-профилактических мероприятий.

Цель исследования - определение нейрогенного обеспечения патогенеза рекуррентных бронхитов у детей с синдромом вертебробазилярной артериальной системы путем изучения сыровоточного содержания веществ, влияющих на секреторно-эвакуаторную функцию бронхов и активность воспалительного процесса - субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид и эндотелин-1.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 90 детей в возрасте от 7 до 11 лет, которые были разделены на 3 группы: I группа – дети с РБ и СВБАС (n=30); II группа – дети с СВБАС, которые эпизодически болеют острыми бронхитами (n=30); III группа – дети с РБ без СВБАС (n=30).

Термин СВБАС использовался в качестве диагноза у детей I и II групп и определялся наличием у ребенка клинических и/или инструментальных данных об обратимой ишемии мозговых структур, которые кровоснабжаются сосудами системы позвоночной и основной артерий. Согласно МКБ X пересмотра, данное состояние имеет рубрику «Синдром вертебробазилярной артериальной системы» (G45.0) и относится к VI классу «Болезни нервной системы», раздела G45 «Преходящие церебральные ишемические атаки и родственные синдромы».

Критериями включения в исследование являлись: дети обоих полов в возрасте от 7 до 11 лет включительно; подписанное родителями информированное согласие; отсутствие необходимости в системной антибиотикотерапии и антибиотикотерапии в течение 14 предыдущих дней; отсутствие терапии препаратами интерферона и его индукторами, внутривенными иммуноглобулинами, свежесзамороженной плазмой в течение 14 предыдущих дней; отсутствие системной терапии кортикостероидами и цитостатиками в течение 180 предыдущих дней. Критерии отбора в I группу наблюдения – рекуррентное течение острых бронхитов (заболеваемость острыми бронхитами 3 и более раз в год), наличие СВБАС, отсутствие аллергической патологии. Критерии отбора во II группу наблюдения – заболеваемость острым бронхитом менее 3 раз в год, наличие СВБАС, отсутствие аллергической патологии. Критерии отбора в III группу на-

блюдения – рекуррентное течение острых бронхитов, отсутствие аллергической патологии и СВБАС.

Критерии исключения из исследования: возраст ребенка менее 7 и более 11 лет; наличие врожденных аномалий развития органов дыхания (Q30-Q34), муковисцидоза (E84); первичных иммунодефицитов; тяжелого органического заболевания нервной системы; соматических заболеваний в стадии декомпенсации; любые аутоиммунные заболевания независимо от фазы процесса; злокачественные новообразования; туберкулез любой локализации; неподписание родителями информированного согласия на проведение исследования.

Количественное определение субстанции P, ВИП в сыровотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе «Humareader SINGLE» (Германия) с использованием ИФА тест-систем «Substance P», «Vasoactive Intestinal Peptide» производства «Peninsula Laboratories, LLC» (San Carlos, USA). Количественное определение ЭТ-1 в сыровотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на фотометре-анализаторе «Humareader SINGLE» (Германия) с использованием ИФА тест-систем «big Endothelin» производства «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG» (Austria).

Полученные результаты обрабатывались с помощью непараметрического углового критерия Фишера F для сравнения двух выборок по частоте эффекта. Для оценки вероятности того, что определенное событие произойдет или не произойдет использовался анализ отношения шансов (odds ratio – OR). Значение OR от 0 до 1 отвечали снижению риска, более 1 – его увеличению, OR равно 1 означало отсутствие различий.

От родителей детей, принимавших участие в исследовании, получено информированное согласие в письменном виде на проведение всех исследований. Исследования проведены в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые приняты Хельсинской декларацией (2008) и Качественной клинической практикой (GCP).

Результаты и их обсуждение. Количество детей групп наблюдения с разнонаправленными отклонениями сыровоточного содержания субстанции P, ВИП и ЭТ-1 представлены в таблице.

Таблица. Показатели сыровоточного содержания субстанции P, ВИП и ЭТ-1 у детей групп наблюдения

Показатель содержания в сыровотке крови	Количество детей		
	I группа, n=30	II группа, n=30	III группа, n=30
Субстанция P			
Увеличение (более 0,45 нг/мл)	24 (80,0%)* ^Δ	4 (13,3%) ^Δ	9 (30,0%)
Норма (0,38-0,45 нг/мл)	4 (13,3%)* ^Δ	26 (86,7%) ^Δ	20 (66,7%)*
Уменьшение (менее 0,38 нг/мл)	2 (6,7%)	0	1 (3,3%)
ВИП			
Увеличение (более 0,39 нг/мл)	1 (3,3%)	4 (13,3%)	3 (10,0%)
Норма (0,28-0,39 нг/мл)	12 (40,0%)*	23 (76,7%)	20 (66,7%)
Уменьшение (менее 0,28 нг/мл)	17 (56,7%)* ^Δ	3 (10,0%)	7 (23,3%)
Эндотелин-1			
Увеличение (более 1,03 пмоль/л)	16 (53,4%)* ^Δ	9 (30,0%)	4 (13,3%)
Норма (0,02-1,03 пмоль/л)	13 (43,3%) ^Δ	19 (63,3%) ^Δ	25 (83,4%)*
Уменьшение (менее 0,02 пмоль/л)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)

примечания: * - достоверность различий в сравнении с показателями II группы ($p < 0,05$);

^Δ - достоверность различий в сравнении с показателями III группы ($p < 0,05$)

Результаты исследования, представленные в таблице, демонстрируют, что в I группе в сравнении со II и III статистически значимо чаще отмечается увеличение количества детей с высоким содержанием в сыворотке крови субстанции Р (на 66,7% и 50,0%, соответственно) и ЭТ-1 (на 23,3% и 40,0%, соответственно), низким содержанием ВИП (на 46,7% и 23,4%, соответственно). При этом, статистически значимой разницы в количестве детей с отклонениями изучаемых параметров среди представителей II и III групп не установлено, что сопровождалось повышением статистической вероятности того, что у детей с СВБАС в случае заболеваемости РБ в сравнении с детьми без СВБАС существенно выше шанс увеличения в сыворотке крови показателей провоспалительной субстанции Р (OR=26,00; 95% CI: 6,53-103,50, $p<0,05$) с дефицитом противовоспалительного ВИП (OR=11,77; 95% CI: 2,92-47,46, $p<0,05$) на фоне повышенной концентрации сосудисто- и бронхоконстрикторного фактора – ЭТ-1 (OR=2,67; 95% CI: 0,92-7,70, $p<0,05$), что способно оказывать негативное влияние на клиническое течение бронхолегочной патологии.

Анализируя полученные результаты, следует предположить, что у детей с СВБАС в острый период РБ микробные патогены инициируют воспалительный процесс с вовлечением в него субстанции Р [15], действующей как провоспалительный медиатор [22]. Параллельно в процессе воспаления дыхательных путей возникает дисфункция в системе ВИП, который является значимым регулятором бронхиального тонуса и наиболее мощным эндогенным бронходилататором из ныне известных [8].

Частая провоспалительная импульсация при РБ приводит к дисбалансу нейрогенных механизмов гомеостаза органов дыхания, что отразилось при исследовании сывороточных уровней субстанции Р, ВИП и ЭТ-1. Увеличение количества детей с повышенным содержанием ЭТ-1 в I группе стало проявлением патохимической взаимосвязи между частой заболеваемостью острыми бронхитами с нарушением кровоснабжения в вертебробазилярном бассейне и носило негативный характер, способствуя более тяжелому течению респираторной патологии при наличии СВБАС [23].

Выявленное на этом фоне снижение уровня ВИП в сыворотке крови детей с РБ и СВБАС приводило к угнетению коры надпочечников, что способствовало подавлению симпатической регуляции, приводя к дисбалансу секреторно-эвакуаторных механизмов и тонуса бронхиального дерева у пациентов I группы [10]. Вероятно, что дисфункция в системе ВИП возникла в процессе повторного воспаления дыхательных путей при РБ.

Регистрация повышенной концентрации субстанции Р у большинства детей с РБ и СВБАС была отрицательным фактом, так как могла приводить к значительным повреждениям тканей в воспалительном очаге – бронхах, нарушая механизмы мукозальной защиты и способствуя частой заболеваемости острыми бронхитами. Известно, что повышенный уровень субстанции Р непосредственно определяет тяжесть и продолжительность клинической симптоматики бронхитов, патофизиологически обеспечивая длительный спазм гладких мышц с развитием одышки, отека и гиперсекреции слизи, которая obturates дыхательные пути [7].

Повышенный сывороточный уровень субстанции Р у детей I группы указывает на сохранение некоторой активности системного нейрогенного воспалительного процесса у детей с РБ и СВБАС, так как уровень субстанции Р повышается в очагах воспаления [13]. Доказано, что в усло-

виях рекуррентного воспалительного процесса снижается эффективность симпатической передачи ввиду истощения запасов нейромедиаторов, повреждения постсинаптических рецепторов и, возможно, из-за дегенерации симпатических волокон, что усиливает вазодилатацию и плазменную экстравазацию, приводя к выделению субстанции Р из сенсорных окончаний [9]. При этом повышенные сывороточного содержания субстанции Р прямо коррелирует с усилением воспалительного повреждения органов дыхания вследствие увеличения микроваскулярной проницаемости, отека и накопления нейтрофилов в очаге патологического процесса [21]. В такой ситуации высокий уровень субстанции Р усиливает повреждение тканей бронхов воспалительным процессом, что негативно отражается в последующем на формировании бронхолегочной патологии [16]. Таким образом, у детей с РБ и СВБАС в период соматического благополучия возникает очаг нейрогенного воспалительного процесса, что сопровождалось дисбалансом автономных нейрональных процессов на фоне склонности к повторной заболеваемости бронхолегочной патологией.

Установленная ассоциация частой заболеваемости бронхитами и СВБАС с повышенным содержанием в сыворотке крови субстанции Р подтверждает значимую роль нейропептидов (тахикининов) в клинически значимых биологических процессах – передаче боли, сокращении гладкой мускулатуры дыхательных путей, секреции бронхиальной слизи, воспалении, вазодилатации и экстравазации белков плазмы [6], что обеспечивает тяжесть течения РБ. При этом не исключено, что в начале патологического процесса высокий сывороточный уровень субстанции Р обеспечивал определенный положительный защитный иммунный потенциал для противостояния микробным агентам [14], а затем, при истощении противовоспалительных механизмов, приводил к патологической активации воспаления с последующим повреждением тканевых и органных структур.

Параллельно с этим, увеличение сывороточного содержания ЭТ-1 у детей с РБ и СВБАС способствует вазо- и бронхоконстрикции, увеличивая приток воспалительных клеток, усиливая отек слизистой оболочки бронхов, приводя к более тяжелому течению РБ с формированием устойчивого воспалительного процесса в бронхах [17].

Таким образом, у детей с РБ и СВБАС обнаружены особого рода отклонения баланса некоторых нейропептидов, которые сопровождалась усилением провоспалительных процессов и ослаблением противовоспалительных, являясь патогенетической основой тяжелого течения бронхолегочной патологии. Исследование и анализ особенностей нейрогенного обеспечения течения РБ у детей с СВБАС путем изучения уровней некоторых нейрогенных и вазоактивных субстанций, которые регулируют воспалительный процесс – субстанции Р, ВИП и ЭТ-1, предоставили возможность установить наиболее существенные элементы патогенеза повторных острых воспалительных процессов в бронхиальном дереве, что в дальнейшем способно обеспечить осуществление эффективных реабилитационно-профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е., Русакова А.А. Прогнозирование индивидуального риска развития бронхиальной обструкции при острых бронхитах у детей раннего возраста. Здоровье ребенка. 2015; 1:55-60.
2. Овчаренко Л.С., Шамрай И.В., Вертегел А.А. Нейроиммун-

ные механизмы генеза частых повторных эпизодов острых бронхитов у детей. Перинатологии и педиатрия. 2013;118-125.

3. Сабадош М., Филак Ф. Методические основы построения программы физической реабилитации детей, больных рецидивирующим бронхитом, в условиях санатория. Теория и методика физического воспитания и спорта. 2016;3:55-59.
4. Шумилина М.В., Емец Е.В. Современный зарубежный опыт изучения вертебробазилярной недостаточности: клинические проявления и проблемы диагностики // Клиническая физиология кровообращения. 2018;15(2):75-82.
5. Besh L.V., Matsyura O.I. Modern aspects of the choice of mucosactive cough therapy in pediatric practice. Childs Health. 2018;13(6):565-569.
6. Bodkin J.V., Fernandes E.S. TRPV1 and SP: Key elements for sepsis outcome? Br. J. Pharmacol. 2013;170:1279-1292.
7. Brooks C.R., Dalen C.J., Zacharasiewicz A. et al. Absence of airway inflammation in a large proportion of adolescents with asthma. Respirology. 2016;21(3):460-466.
8. Chedid P., Boussetta T., Dang P.M. et al. Vasoactive intestinal peptide dampens formyl-peptide-induced ROS production and inflammation by targeting a MAPK-p47 phox phosphorylation pathway in monocytes. Mucosal immunology. 2017;10(2):332.
9. Devin J.K., Pretorius M., Nian H. et al. Substance P Increases Sympathetic Activity During Combined Angiotensin-Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition Novelty and Significance. 2014;63(5):951-957.
10. Dodwell R.L., Kendall J.B. Respiratory system: applied pharmacology. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2014;15(11):517-521.
11. Feng W.D., Zhuo S.M., Yu J. et al. Process Research for (+)-Ambrisentan, an Endothelin-A Receptor Antagonist. Organic Process Research & Development. 2018;22(9):1200-1207.
12. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infect. Dis. 2017;17:1133-1161.
13. Leal E.C., Carvalho E., Tellechea A. et al. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. The American journal of pathology. 2015;185(6):1638-1648.
14. Lorente L., Martín M.M., Pérez-Cejas A. et al. Sustained Low Serum Substance P Levels in Non-Surviving Septic Patients. International journal of molecular sciences. 2017;18(7):1531.
15. Mashaghi A., Marmalidou A., Tehrani M. et al. Neuropeptide substance P and the immune response. Cellular and Molecular Life Sciences. 2016;73(22):4249-4264.
16. Muñoz M., Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. Amino acids. 2014;46(7):17-27.
17. Nakahara T., Kido-Nakahara M., Ohno F. et al. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17 / Th1 polarization. Allergy. 2018;73(2):511-515.
18. Nekrasova N.O. The peculiarities of lipid metabolism and endothelial dysfunction in young patients with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency. Inter collegas. 2016;3(2):65-69.
19. Neto A.C.L., Bittar R., Gattas G.S. et al. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2016;21(03):302-307.
20. O'Grady K.F., Drescher B.J., Goyal V et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. Arch Dis Child. 2017;102:1044-1048.
21. Słoniecka M., Le Roux S., Zhou Q., Danielson P. Substance P enhances keratocyte migration and neutrophil re-

cruitment through interleukin-8. Molecular pharmacology. 2016;89(2):215-225.

22. Sun J., Bhatia M. Substance P at the neuro-immune cross-talk in the modulation of inflammation, asthma and antimicrobial host defense. Inflammation & Allergy-Drug Targets. 2014;13(2):112-120.
23. Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T. et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. CHEST Journal. 2016;150(5):1101-1108.

SUMMARY

SERUM CONTENTS OF SUBSTANCE P, ENDOTHELIN-1 AND VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE IN CHILDREN WITH RECURRENT BRONCHITIS AND VERTEBROBASILAR INSUFFICIENCY

Slutsкая Т., Овчаренко Л., Вертегел А., Kryazhev A., Samokhin I.

Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

The recurrent bronchitis (RB) course is caused by the bronchi secretory-evacuation mechanisms state, which provide clearance from pathogens. This mechanism can be disrupted by vegetative reflexes and neuropeptides imbalance that develops in children with the syndrome of the vertebrobasilar arterial system (SVBAS).

The objective: study of the neurogenic maintenance of the RB pathogenesis in children with SVBAS by studying the serum content of substances affecting of the bronchial mucosa secretory-evacuation function and inflammatory activity (substance P, vasoactive intestinal peptide - VIP and endothelin-1 - ET-1).

90 children aged 7 to 11 years were examined, 3 observation groups were formed: Group 1 – children with RB and SVBAS (n=30); Group 2 – children with SVBAS without RB (n=30); Group 3 – children with RB without SVBAS (n=30).

In the Group 1, compared with the 2nd and 3rd, there was an increase in the children number with high serum content of substance P (by 66.7% and 50.0%, respectively, $p < 0.05$) and ET-1 (by 23.3% and 40.0%, respectively, $p < 0.05$), low content of VIP (by 46.7% and 23.4%, respectively, $p < 0.05$).

Children with RB and SVBAS have serum level imbalance of the pro-inflammatory substance P, ET-1 and anti-inflammatory VIP as the bronchitis severe course basis.

Keywords: children, bronchitis, vertebrobasilar insufficiency, substance P, vasoactive intestinal peptide, endothelin-1.

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ СУБСТАНЦИИ P, ЭНДОТЕЛИНА-1 И ВАЗОАКТИВНОГО ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ПЕПТИДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ БРОНХИТАМИ И ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Слущкая Т.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Кряжев А.В., Самохин И.В.

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Украина

Течение рекуррентных бронхитов (РБ) обусловлено состоянием секреторно-эвакуаторных механизмов бронхов,

обеспечивающих очистку от патогенов. Этот механизм может нарушаться при дисбалансе вегетативных рефлексов и нейропептидов, который развивается у детей с синдромом вертебробазиллярной артериальной системы (СВБАС).

Цель исследования - определение нейрогенного обеспечения патогенеза рекуррентных бронхитов у детей с синдромом вертебробазиллярной артериальной системы путем изучения сывороточного содержания веществ, влияющих на секреторно-эвакуаторную функцию бронхов и активность воспалительного процесса - субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид и эндотелин-1.

Обследовано 90 детей в возрасте от 7 до 11 лет, сформировано 3 группы наблюдения: I группа – дети с РБ и СВБАС

(n=30); II группа – дети с СВБАС без РБ (n=30); III группа – дети с РБ без СВБАС (n=30).

В I группе в сравнении со II и III отмечалось увеличение количества детей с высоким сывороточным содержанием субстанции Р - на 66,7% и 50,0%, соответственно (p<0,05) и эндотелина-1 - на 23,3% и 40,0%, соответственно (p<0,05), низким содержанием вазоактивного интестинального пептида - на 46,7% и 23,4%, соответственно (p<0,05).

Таким образом, следует заключить, что у детей с РБ и СВБАС основой тяжелого течения бронхита является дисбаланс сывороточного уровня провоспалительной субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида и эндотелина-1.

რეზიუმე

P სუბსტანციის, ენდოთელინ-1 და ვაზოაქტიური ინტენსტინალური პეპტიდის შემცველობა რეკურენტული ბრონქიტით და ვერტებრობაზილური უკმარისობით ბავშვების სისხლის შრატში

ტ.სლუცკაია, ლ.ოფნარენკო, ა.ვერტეგელი, ა.კრიაჟევი, ი. სამოხინი

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის ჯანდაცვის სამინისტროს ზაპოროჟიეს დილპომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია”, უკრაინა

რეკურენტული ბრონქიტების (რბ) მიმდინარეობა განპირობებულია ბრონქების სეკრეტორულ-ევაკუატორული მექანიზმებით, რომლებიც უზრუნველყოფს პათოგენებისაგან გაწმენდას. აღნიშნული მექანიზმები შეიძლება დაზიანდეს ვეგეტატიური რეფლექსების და ნეიროპეპტიდების დისბალანსის დროს, რომელიც ვითარდება ბავშვებში ვერტებრობაზილური არტერიული სისტემის სინდრომის (ვასს) პირობებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა რეკურენტული ბრონქიტების პათოგენეზის ნეიროგენული უზრუნველყოფის შესწავლა ბავშვებში ვერტებრობაზილური არტერიული სისტემის სინდრომით იმ ნივთიერებათა შრატოვანი შემცველობის განსაზღვრით, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ ბრონქების სეკრეტორულ-ევაკუატორულ ფუნქციაზე და ანთებითი პროცესის აქტივობაზე - P სუბსტანცია, ენდოთელინ-1 და ვაზოაქტიური ინტენსტინალური პეპტიდი.

დაკვირვება მიმდინარეობდა 7-11 წლის 90 ბავშვზე,

რომლებიც გაყოფილი იყო ჯგუფად: I ჯგუფი – ბავშვები რბ-ით და ვასს-ით (n=30); II ჯგუფი – ბავშვები ვასს-ით რბ-ის გარეშე (n=30); III ჯგუფი – ბავშვები რბ-ით ვასს-ს გარეშე (n=30).

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ I ჯგუფში შედარებით II და III ჯგუფებთან აღინიშნა ბავშვების რიცხვის მატება მაღალი შრატოვანი შემცველობის P სუბსტანციით - 66,7% და 50%, შესაბამისად (p<0,05), ენდოთელინ-1 - 23,2% და 40%, შესაბამისად (p<0,05) და ვაზოაქტიური ინტენსტინალური პეპტიდის დაბალი შემცველობით - 46,7% და 23,4%, შესაბამისად (p<0,05). ყოველივე ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ბავშვებში რბ-ით და ვასს-ით ბრონქიტის მიმდინარეობის მიზეზს წარმოადგენს ანთებისმიერი P სუბსტანციის, ენდოთელინ-1-ის და ვაზოაქტიური ინტენსტინალური პეპტიდის შრატისმიერი დონის დისბალანსი.

PLASMA microRNA-133a LEVEL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

¹Koval S., ¹Snihurska I., ¹Yushko K., ²Lytvynova O., ³Berezin A.

¹Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, Kharkiv; ²National University of Pharmacy, Department of Laboratory Diagnostics, Kharkiv; ³State Medical University of Zaporozhye, Internal Medicine Department, Ukraine

Essential arterial hypertension (EAH) is not only one of the most common cardiovascular (CV) diseases, but also a risk factor for a large number of other CV diseases, as well as cerebrovascular diseases and kidney diseases [8,9].

EAH causes damage to a number of vital organs such as a heart, vessels, kidneys, brain and retina [3,8]. The damage of these organs remains asymptomatic for a long time and is defined by the term «asymptomatic hypertension-mediated organ

damage» (HMOD [8]). The main HMOD includes: increased arterial stiffening; left ventricular hypertrophy (LVH); microalbuminuria, or elevated albumin-creatinine ratio; moderate or severe chronic kidney diseases (CKD) and advanced retinopathy [8,30,32]. Over time with not effective enough therapy asymptomatic HMOD transforms into established CV (cerebrovascular disease (ischemic stroke, cerebral hemorrhage, transient ischemic attack (TIA), coronary artery disease (CAD) (myocardial infarction, angina, myocardial revascularization), atheromatous plaque, heart failure, peripheral artery disease, atrial fibrillation) or renal disease [3,8]. It is development of these established CV or renal diseases that determines that EH is the leading cause all-cause mortality, premature death and disability-adjusted life years in Europe [2,25].

The main mechanisms of pathogenesis of EAH include the following: neural mechanisms (resetting of the baroreceptors, increase efferent sympathetic nerve activity to the heart, vasculature and kidney, which increase heart rate, systemic and renal vasoconstriction, vascular and heart hypertrophy, renin release and enhance renal sodium and water reabsorption) [13,27]; renal mechanisms (acquired or inherited defect in the kidneys' ability to excrete the excessive sodium load with resetting of the pressure-natriuresis curve, which prevents the return of blood pressure to normal) [37]; vascular mechanisms (endothelial cell dysfunction with impaired release of endothelium-derived relaxing factors (e.g., nitric oxide) and enhanced release of endothelium-derived constricting, proinflammatory, prothrombotic and growth factors, violation of processes of angiogenesis and arteriogenesis, vascular remodeling) [12,15,21]; metabolic mechanisms (dyslipidaemia, oxidative stress, insulin resistance) [4,31]; hormonal mechanisms (first of all activation of renin-angiotensin-aldosterone system, which plays one of the main roles in the development of endothelial cell dysfunction, vascular and heart remodeling and hypertensive end-organ damage) [15,37]. All the mechanisms described lead to the progression of EH.

In recent years, much attention in the study of the pathogenesis of EAH and its complications has been paid to molecular genetic studies. To date, the results of studying the gene polymorphism of a number of powerful factors that regulate vascular tone, inflammation, hypertrophy and fibrosis of the myocardium and remodeling of the vascular wall have been published [29]. At the same time, in addition to genetic variations associated with the primary changes in DNA molecules, an important reason for the development and progression of a number of CV diseases are epigenetic factors regulating gene expression, which include microRNAs (miRs) [1,39].

MiRs are small, non-coding RNA molecules 18-25 nucleotides in length which bind to the potential target gene site in the 3' untranslated region of specific target messenger RNA (mRNA) and act as posttranscriptional regulators of gene expression [34].

According to current studies, miRs play a significant role in the pathogenesis of EAH [17,22,41]. When studying the pathogenesis of EAH and HMOD, the miRs -133 family and, first of all, miR-133a are of particular interest [20,24]. MiR-133a is specific for muscle tissue, mainly expressed in cardiomyocytes, vascular smooth muscle cells, in skeletal muscle, is important in regulating the growth, differentiation and proliferation of these cells [14,24]. MiR-133a is also involved in the regulation of endothelial function and angiogenesis, apoptosis of endothelial and vascular smooth muscle cells [28]. In recent years, the role of miR-133a in the mechanisms of regression of hypertrophy and myocardial fibrosis has been discussed [10,26].

The aim of research was investigation of the plasma miR-133a level in patients with EAH.

Material and methods. 45 patients with EAH, 27 (60%) male and 18 (40%) female, at the average age (52,14±7,25) years were enrolled to the study. Control group consisted of 21 healthy persons comparable of age and sex (12 (57%) male and 9 (43%) female, at the average age (44,14±3,17) years. Examination was carried out in the department of hypertension and kidney disease of Government institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of medical science of Ukraine".

Research was performed due to Helsinki Declaration; the protocol was approved by local ethics committee of Government institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of medical science of Ukraine" (Protocol №8, 29.08.2016). Informed consent was obtained from each patient.

Among the examined patients, 20 (44%) patients had grade 2 EAH, 25 (56%) - grade 3. Overweight was diagnosed in 24 (53%) patients. Dyslipidemia was diagnosed in 33 (73%) patients. Pre-diabetes (impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) was diagnosed in 6 (13%) patients. Asymptomatic hyperuricemia (HUE) was detected in 13 (29%) patients.

The following HMODs were diagnosed: increased arterial stiffness - in 12 (27%) patients, LVH - in 25 (55%), the presence of atheromatous plaque on imaging - in 18 (40%) patients, microalbuminuria - in 7 (15%), moderate CKD in - 10 (22%) patients.

Established CV diseases were detected in 16 (24%) patients, of which in 5 (11%) patients were identified stable coronary artery disease (SCAD) (stable angina, Class I (Canadian Cardiovascular Society Classification) and 8 (18%) - chronic heart failure (CHF) NYHA (Class I) with preserved ejection fraction (HFpEF).

The examination did not include patients with secondary hypertension, acute CV diseases, stable angina, above class II (according to the Canadian Cardiovascular Society Classification), CHF with mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction (HFrEF) and with HFpEF with NYHA Class II and higher, obesity, diabetes mellitus, as well as patients suffering from acute or chronic inflammatory processes, chronic kidney diseases, clinically expressed diseases of the liver, endocrine organs and blood.

Patients underwent generally accepted clinical, laboratory and instrumental testing. The determination of serum lipid levels was carried out by an enzymatic method using the analyzer "Humareazer 2106-1709" (Germany). Blood glucose, creatinine, urea, and uric acid levels were determined by the enzyme method using the analyzer «Humareazer 2000» (Germany).

The morphological and functional parameters of the heart were studied using the standard echocardiographic method in the B and M modes using the «Aloka SSD 280 LS» ultrasound complex (Japan). The mass of the myocardium of the left ventricle (MMLV) and the MMLV index (LVMI) were calculated by the formula of the American Society of Echocardiography [8,23].

The presence of atheromatous plaque was detected by ultrasound of common carotid arteries with color Doppler blood flow mapping using an ultrasound scanner "LOGIQ 5" (CIIA) [8].

The classification of EAH was carried out according to the degree of increase in office blood pressure (BP) (EAH of 1 degree was diagnosed with systolic BP 140–159 mmHg and/or diastolic BP 90–99 mmHg, Grade 2 - with systolic BP 160–179 mmHg and/or diastolic BP 100–109 mmHg) in accordance with the 2018 ESC/ESH recommendations [8].

The following criteria were used to identify the main risk factors. Overweight was diagnosed at body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m² (height²) and <30 kg/m² (height²) [38].

Dyslipidaemia was diagnosed by revealing elevated levels of total cholesterol (TC) (≥ 4.5 mmol/l) or low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) (≥ 2.5 mmol/L - for high-risk patients and ≥ 1.8 mmol/L - for very high-risk patients) [6]. IFG was diagnosed when fasting plasma glucose was 5.6-6.9 mmol/L, IGT - when fasting plasma glucose was < 7.0 mmol/L and 2-h post-load plasma glucose was 7.8-11.0 mmol/L [3].

Asymptomatic HUE was recorded with an increase in blood uric acid levels of more than 360 $\mu\text{mol/L}$ (as recommended by the European League against Rheumatism) [36].

HMODs were diagnosed based on the following criteria: increased arterial stiffness - when pulse pressure was > 60 mmHg [8], LVH (according to echocardiography) - when LVMI was: men > 50 $\text{g/m}^{2.7}$; women > 47 $\text{g/m}^{2.7}$ (height in $\text{m}^{2.7}$) (in overweight patients), or LVMI/body surface area (BSA) $\text{g/m}^2 > 115$ (men) and > 95 (women) (in normal-weight patients) [8]; the presence of atheromatous plaque was identified by the carotid intima media thickness (CIMT) > 1.5 mm, or by a focal increase in thickness of 0.5 mm or 50% of the surrounding carotid IMT value [8]; microalbuminuria - when urine albuminuria was 30-300 mg/24 h [8]; moderate CKD - when eGFR was $> 30-59$ mL/min/1.73 m^2 BSA [8,18].

Established CV disease was also diagnosed in accordance with the recommendations of the ESH/ESC: SCAD (stable angina) - in accordance with the 2013 ESC guidelines for the management of stable coronary artery disease [5], HFpEF - in accordance with the 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [7].

MiR was isolated from 300 μl of plasma using "NucleoSpin miRNA Plasma" kit (Macherey-Nagel, Germany). The miR concentration was determined using "Qubit 3" (Life Technologies, USA) using the "QubitTM microRNA" (Thermo Fisher Scientific) reagent kit. Reverse transcription was performed using the "TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit" (Applied Biosystems, USA) and a specific loop primer Hsa-miR-133a (assay ID 002246, Applied Biosystems, USA). Analysis of the miR level was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the «CFX96 Touch» (BioRad) detection system and the reagent kits for monitoring and analyzing miR expression «TaqMan microRNA Assay» and «TaqMan[®] Universal PCR Master Mix» (Thermo Fisher Scientific, USA) in accordance with the manufacturers' instructions. Small nuclear RNA U6 (U6 snRNA assay ID 001973, Applied Biosystems, USA) was used as an endogenous control for reverse transcription and amplification. Analysis and calculation of the relative normalized miR level was performed using CFX Manager Software (BioRad).

For the statistical processing of the results SPSS 21 software for Windows XP was used. Statistical analyzes of the data were performed using descriptive statistics, the Mann-Whitney U-test, the Wilcoxon W-test, the χ^2 test, and correlation analysis. The main research data are presented in the form of a median and interquartile range (Me [25%; 75%]) due to the fact that the distribution of signs proposed for analysis and study differed from the normal law of distribution. Check for normality was carried out according to the criterion of Shapiro-Wilk. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and their discussion. When studying the levels of miR-133a in the blood plasma of patients with EAH and in the control group, the following results were obtained. It was established that in patients with EAH level of miR-133a was significantly lower than in practically healthy individuals in the control group (0,182 [0,102; 0,301]) vs (0,382 [0,198; 0,474]), $p < 0,05$) (Fig. 1).

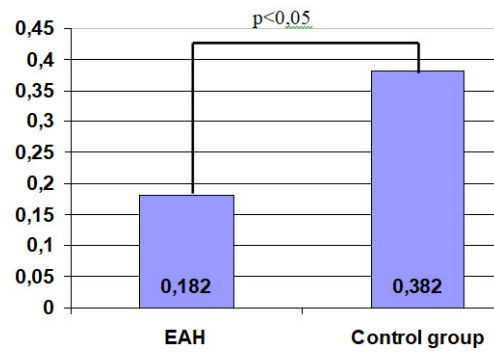


Fig. 1. Levels of miR-133a in blood plasma in patients with EAH and healthy individuals in the control group

In practically healthy individuals and EAH patients, the levels of miR-133a in plasma did not significantly differ depending on gender and age ($p > 0.05$). When analyzing the levels of in plasma miR-133a in patients with EAH depending on the degree of increase in BP (according to office BP levels), no significant differences were found ($p > 0.05$). There were also no statistically significant differences ($p > 0.05$) in the levels of miR-133a in plasma in the subgroups of patients with EAH with or without the following risk factors: a) with overweight and without overweight, b) with and without dyslipidemia, c) with IFG, and/or IGT and normal carbohydrate metabolism, d) with GUE and with normal levels of uric acid in the blood.

In addition, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) in the level of miR-133a in plasma in the examined patients with or without HMOD such as increased arterial stiffness, carotid atheromatous plaque, microalbuminuria and moderate CKD, as well as established CV disease: SCAD and HFpEF.

At the same time, the analysis of miR-133a levels in plasma in patients with EAH, depending on the presence or absence of LVH, showed the following. It was revealed that in patients with EAH who developed HMOD such as LVH, the level of miR-133a in plasma (0,133 [0,099; 0,184]) was significantly lower than in patients without LVH (0,238 [0,155; 0,410]), $p < 0,05$) and also significantly lower than in healthy subjects in the control group (0,382 [0,198; 0,474]), $p < 0,05$). Whereas in contrast to patients with EAH and LVH, the level of miR-133a in plasma of patients with EAH without LVH was not significantly different from those in the control group ($p > 0,05$) (Fig. 2).

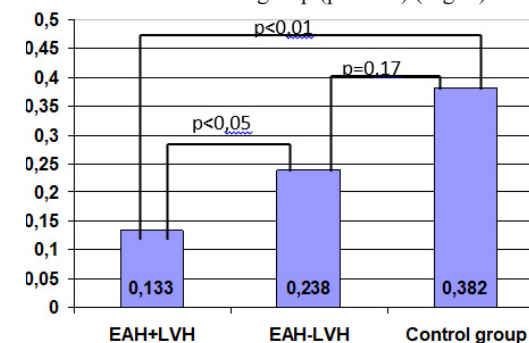


Fig. 2. Levels of miR-133a in plasma in patients with EAH depending on the presence or absence of LVH

For more detailed analysis of the relationship between plasma levels of miR-133a and the clinical, hemodynamic, metabolic and morpho-functional parameters studied in this work, a correlation analysis was performed in patients with EAH. As a result of the

Table. Correlation between the level of miR-133a in plasma and clinical, hemodynamic, metabolic and morpho-functional parameters in patients with EAH

Options	R	p
Age, years	0,09	0,41
Weight, kg	0,06	0,61
BMI, kg/m ²	-0,07	0,55
Systolic BP, mmHg	-0,21	0,09
Diastolic BP, mmHg	-0,07	0,57
Pulse pressure, mmHg	-0,16	0,20
Heart rate, beats in 1 minute	0,09	0,42
TC, mmol/L	0,08	0,51
TG, mmol/L	-0,19	0,12
LDL-C, mmol/L	0,15	0,23
HDL-C, mmol/L	-0,02	0,91
Fasting plasma glucose, mmol /L	0,17	0,19
Left atrial volume index, mL/m ²	0,01	0,98
LV diastolic diameter, mm	+0,27	0,03
Interventricular septum thickness,mm	-0,27	0,04
LV posterior wall thickness, mm	-0,28	0,03
MMLV, g	-0,17	0,18
LVMI g/m ²	-0,32	0,01
E/A	0,26	0,08

R - the correlation coefficient between the level of miR-133a in plasma and clinical, hemodynamic, metabolic and morpho-functional parameters in patients with EAH; *p* - statistical significance of the correlation coefficient

analysis, a number of reliable pair correlations was revealed (Table). The most significant were the following: the plasma level of miR-133a directly correlated with the LV diastolic diameter ($R=+0,27$; $p=0,03$) and inversely correlated with the interventricular septum thickness ($R=-0,27$; $p=0,04$), the LV posterior wall thickness ($R=-0,28$; $p=0,03$) and the LVMI ($R=-0,32$; $p=0,01$).

Thus, as a result of our studies, we have found a significant decrease in the level of miR-133a in the blood plasma of EAH patients in comparison with practically healthy individuals in the control group.

The results obtained are generally consistent with published single data on the change in the level of circulating miR-133a in the EAH.

So, in Zhang X. et al. [42] in patients with EAH, a decrease in the level of miR-133a in serum was found in comparison with the control group of practically healthy individuals. This work also revealed a decrease in levels in serum and other miRs (199-3p, 21-5p, 1-3p, 208a-3p, 423-5p, 223-3p, 122-5p) against the background of an increase in levels in serum levels of miRs such as 18b-5p, 20b-5h, 548c-3p and 499a-5p. The authors carried out a mathematical analysis of the significance of the studied miRs in the EAH revealed the greatest diagnostic significance of the combination of the following miRs: 199a-3p, 208a-3p, 122-5p and 223-3p. That is, the level of miR-133a in the serum, although it was reduced in these patients with EAH, was not included in the group of the most informative miRs in terms of diagnosing EAH. However, it should be noted that this study was conducted in the Chinese population, which may differ significantly in terms of expression miRs from the European.

Studies of the nature of changes in the level of circulating miR-133a in patients with EAH from the European population

include the work of Kontaraki J.E. et al. [20]. In this work, a significant decrease in the level of expression of circulating miR-133a in mononuclear blood cells in patients with EAH was shown in comparison with that in practically healthy individuals.

In a number of other studies, the level was studied in the EAH of circulating miR-133 as a whole as a family. So, in an earlier work by Kontaraki J.E. et al. [19] found a significant decrease in the expression level of miR-133 in blood cells in patients with EAH in comparison with healthy individuals. However, if in our study no correlation was found between the level of miR-133a and the levels of systolic BP, diastolic BP and pulse pressure, then in the work of Kontaraki J.E. et al. [19] shown significant positive correlations of the expression level of miR-133 with 24-hour ambulatory BP, mean diastolic BP and mean pulse pressure. The simultaneous detection of a decrease in the expression level of miR-133 in patients with EAH and positive correlations of the expression level of this miR with levels of BP that are elevated in the EAH is a clear contradiction and requires further, more in-depth assessments. In a study of Chinese scientists Huang Y-q. et al. [16] a decrease in the expression level of miR-133 in blood cells was also detected, but still at the earliest stage of EAH formation- in patients with white-coat hypertension compared also to practically healthy controls.

Another important result of our study was the discovery of the fact that in patients with EAH with advanced LVH, the level of miR-133a in plasma was significantly lower than in patients with EAH without LVH. Moreover, in our work, it was found that the level of miR-133a in the blood plasma in patients with EAH correlated significantly with a number of echocardiographic parameters: with LV diastolic diameter (direct correlation)

and with indicators of the interventricular septum thickness, the LV posterior wall thickness and the LVMI (inverse correlations).

The differences in the level in plasma miR-133a in EAH patients, depending on the presence or absence of LVH, found in our study also found isolated confirmations in the literature. So, in the work mentioned above, Kontaraki J.E. et al. [20], conducted, as mentioned above among patients of the European population, along with significant decrease in the expression of miR-133a in mononuclear blood cells in patients with EAH compared with healthy individuals, the significant inverse correlation was found between the level of this miR and LVMI ($R = -0.431$, $P < 0.001$). At the same time, in the work mentioned above, Zhang X. et al. [42] serum miR-33a levels in EAH patients were not associated with the presence or absence of LVH and did not correlate with LVMI. It is possible that the lack of relationship between the level of miR-133a and LVH in this study was also due to the fact that the patients did not belong to the European population, but to the Chinese.

The data obtained in our work on reliable changes in the miR-133a levels in the blood of patients with EAH and the connection of these changes with the presence of LVH are quite weighty evidence in experimental studies.

In the recent years, in studies conducted both in vivo and in vitro, a number of effects of the miR-133 as a family and including miR-133a have been identified, which are very important in the regulation of physiological and pathological processes in the CV system.

In particular, it has been shown that miR-133 plays a significant role in the regulation of endothelial function and angiogenesis [33], in vascular smooth muscle cells differentiation, their interaction with endothelial cells [11,35], as well as in apoptosis of endothelial cells and vascular smooth muscle cells [40]. However, the most important function of miR-133a and in general of the miR-133 family is its participation in the development, differentiation of the cardiomyocytes and regulation of the processes of hypertrophy and fibrosis of the myocardium [14,28]. In this regard, the family of miR-133 refers to the so-called «myo-miRs» [10].

According to modern data, the miR-133 family, including miR-133a, is considered as powerful factors that inhibit myocardial hypertrophy and fibrosis, including in response to mechanical overload, in particular pressure overload [26,40]. At the same time, in an experiment on salt-sensitive rats, it was found that high-salt intake in these rats not only leads to an increase in BP, but also to suppression of miR-133a myocardial expression, that initiates fibrosis of animals' myocardium [14].

Thus, the decrease in miR-133a level in plasma in patients with EAH, especially with LVH, revealed by us indicates the important role of the deficiency of this miR in the pathogenesis of both EAH itself and LVH. In this regard, it is promising to find ways to correct the reduced level of miR-133a in order to inhibit the development and progression of EAH and LVH in these patients.

Conclusions.

1. A significant decrease in plasma levels of miR-133a in patients with EAH compared with healthy individuals has been established.

2. The lowest level of miR-133a in plasma has been detected in patients with the presence of such HMOD as LVH.

3. The findings suggest that the decrease in plasma miR-133a level in patients with EAH plays a significant role both in the pathogenesis of this disease itself and in the mechanisms of development of pathological remodeling of the heart.

Acknowledgements. There are no previous presentations of the information reported in the article. We thank Valentina Galchinskaya and Tatiana Bondar for their work in determining the level of miR-133a in the blood plasma of our patients. Permission to acknowledge has been obtained.

REFERENCES

1. Berezin A.E., Kremzer A.A. The potential diagnostic and prognostic role of micro-RNAs as biological markers for the onset and progression of heart failure. *Heart and vessels*. 2014; 3: 93-101.
2. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanus F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N.H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310:959-968.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281-1357.
4. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34 (39):3035-87.
5. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013; 34, 2949-3003.
6. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37, 2999-3058.
7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37, 2129-2200.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39, 3021-3104.
9. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S, Catala-Lopez F, Feigin VL, Fernandes JC, Fischer F, Gebru AA, Gona P, Gupta R, Hankey GJ, Jonas JB, Judd SE, Khang YH, Khosravi A, Kim YJ, Kimokoti RW, Kokubo Y, Kolte D, Lopez A, Lotufo PA, Malekzadeh R, Melaku YA, Mensah GA, Misganaw A, Mokdad AH, Moran AE, Nawaz H, Neal B, Ngalesoni FN, Ohkubo T, Pourmalek F, Rafay A, Rai RK, Rojas-Rueda D, Sampson UK, Santos IS, Sawhney M, Schutte AE, Sepanlou SG, Shifa GT, Shiu I, Tedla BA, Thrift AG, Tonelli M, Truelsen T, Tsilimparis N, Ukwaja KN, Uthman OA, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Vos T, Westerman R, Yan LL, Yano Y, Yonemoto N, Zaki ME, Murray CJ. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317: 165-182.
10. Gangwar R.S., Rajagopalan S., Natarajan R., DeJulius J.A. Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Pathological Relevance and Emerging Role as Biomarkers and Therapeutics. *American Journal of Hypertension*, 2018; 31 (2): 150-165.
11. Gao S, Wassler M, Zhang L, Li Y, Wang J, Zhang Y, Shelat H, Williams J, Geng Y-J. MicroRNA-133a regulates insulin-like growth factor-1 receptor expression and vascular smooth muscle cell proliferation in murine atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014; 232:171-179.

12. Ghiadoni L., Virdas A., Taddei S. Endothelial damage: measurement and clinical importance. In: Manual of hypertension of the European Society of Hypertension / editor by G. Mancia, G. Grassi, J. Redon. 2014; 211-221.
13. Grassi G., Brambilla G., Dell’Oro R., Seravalle G. Impaired autonomic cardiovascular control in hypertension. In: Manual of hypertension of the European Society of Hypertension / editor by G. Mancia, G. Grassi, J. Redon. 2014;135-139.
14. Guo T-S., Zhang J., Mu J-J., Liu F-Q., Yuan Z-Y., Ren K-Y., Wang D. High-Salt Intake Suppressed MicroRNA-133a Expression in Dahl SS Rat Myocardium. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(6): 10794-10805.
15. Hall M.E., Hall J.E. Pathogenesis of hypertension. In: Hypertension: a companion to Braunwald’s heart disease/editor by Bakris G.L., Sorrentino M.J. 2018: 33-51.
16. Huang Y-q., Huang C., Chen J-y., Li J., Feng Y-q. The association of circulating miR-30a, miR-29 and miR-133 with white-coat hypertension. *Biomark Med.* 2016; 10(12):1231-1239.
17. Jalnapurkar S., Mangaonkar A., Mondal A., Burke J., Fulzele S., Kolhe R. MicroRNAs: as a Novel Potential Tool for Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Agents in Hypertension// *Journal of Hypertension and Cardiology.* 2015; 1 (4): 14-22.
18. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney International. Supplements. Volume 3.Issue 1. January 2013; doi:10.1038/kisup.2012.48.
19. Kontaraki J.E., Marketou M.E., Zacharis E.A., Parthenakis F.I., Vardas P.E. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension. *J Hum Hypertens.*2014;28:510-516.
20. Kontaraki J.E., Marketou M.E., Parthenakis F.I., Maragkou-dakis S., Zacharis E.A., Petousis S., Kochiadakis G.E., Vardas P.E. Hypertrophic and antihypertrophic microRNA levels in peripheral blood mononuclear cells and their relationship to left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *JASH*; 2015, 9 (10): 802–810.
21. Koval S., Mysnychenko O., Snigurska I., Penkova M., Vysotskaya E, Bozhko V., Strashnenko A. Blood levels of angiotensin-2 proangiogenic and proinflammatory factor in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension.* 2015; Vol. 33, e Supplement 1: 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, Milan, 12-15 June 2015: Abstracts. PP. 23.11, e 340.
22. Koval S., Yushko K., Snihurska I., Starchenko T., Miloslavsky D., Penkova M. Role of microRNA in the development of arterial hypertension. *Arterial hypertension.* 2017; 5(55):17-21.
23. Lang R.M., Bierig M., Devereux B. et al. Recommendation for chamber quantification. *Eur. J. of Echocardiogr.* 2006; Vol. 7, 79-108.
24. Leimena C., Qiu H. Non-Coding RNA in the Pathogenesis, Progression and Treatment of Hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19, 927.
25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
26. Li N., Zhou H., Tang Q. miR 133: A Suppressor of Cardiac Remodeling? *Frontiers in Pharmacology.* 2018; 9: 903.
27. Martin E.A., Victor G.R. Premise, promise, and potential limitations of invasive devices to treat hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2011; 13:86-92.
28. Navickas R., Diane G. D., Laucevic̆ius A., Tapauskaitė A., Zdanyte M., Holvoet P. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review. *Cardiovascular Research.* 2016; 111:322–337.
29. Padmanabhan S., Caulfield M., Dominiczak A. Genetic basis of blood pressure and hypertension. In: Manual of hypertension of the European Society of Hypertension / editor by G. Mancia, G. Grassi, J. Redon. 2014; 115-127.
30. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M., Paolillo S., Alpendurada F., de Simone G., Donal E., Kahan T., Mancia G., Redon J., Schmieder R., Williams B., Agabiti-Rosei E. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017;35:1727–1741.
31. Redon J., Martinez F., Fabia M.J. The metabolic syndrome in hypertension. In: Manual of hypertension of the European Society of Hypertension/ edited by G. Mancia, G. Grassi and J. Redon. CRC Press. 2014; 433-442.
32. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W., Wachtell K., Ibsen H., Torp-Pedersen C., Hildebrandt P., Olsen M.H. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J.* 2010;31:883–891.
33. Soufi-Zomorrod M., Hajifathali A., Kouhkan F., Mehdizadeh M., Sman R., Soleimani M. MicroRNAs modulating angiogenesis: miR-129-1 and miR-133 act as angio-miR in HUVECs. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2016; doi: 10.1007/s13277-016-4845-0.
34. Sun Li-Li S., Wen-Dong L., Feng-Rui L., Xiao-Qiang L. The regulatory role of microRNAs in angiogenesis-related diseases. *J Cell Mol Med.* 2018;22:4568–4587.
35. Torella D., Iaconetti C., Catalucci D., Ellison G.M., Leone A., Waring C.D., Bochicchio A., Vicinanza C., Aquila I., Curcio A., Condorelli G., Indolfi C. MicroRNA-133 controls vascular smooth muscle cell phenotypic switch in vitro and vascular remodeling in vivo. *Circ Res.* 2011;109:880–893.
36. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707 Published Online First 9 November 2016.
37. Victor R.G. , Libby P. Systemic hypertension: Management. In: Braunwald’s heart disease: a textbook of cardiovascular medicine /edited by D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald-10 edition/. 2015; 953-979.
38. WHO: Obesity: Prevention and managing the global epidemic. Technical Report Series 894. Geneva: WHO; 2000.
39. Wojciechowska A., Braniewska A., Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26 (5):865–874.
40. Xin M., Olson E.N., Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14:529–541.
41. Zhang Z., Joyce B.T., Kresovich J.K., Zheng Y., Zhong J., Patel R., Zhang W., Liu L., Dou C., McCracken J.P., DõÁaz A., Motta V., Sanchez-Guerra M., Bian S., Bertazzi P.A., Schwartz J., Baccarelli A.A., Wang S., Hou L. Blood pressure and expression of microRNAs in whole blood. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0173550.
42. Zhang X., Wang X., Wu J., Peng J., Deng X., Shen Y., Yang C., Yuan J., Zou Y. The diagnostic values of circulating miRNAs for hypertension and bioinformatics analysis. *Biosci Rep.* 2018; 38(4).

SUMMARY

PLASMA microRNA-133a LEVEL IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Koval S., ¹ Snihurska I., ¹ Yushko K., ² Lytvynova O., ³ Berezin A.

¹Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Science of Ukraine”,
Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, Kharkiv;
²National University of Pharmacy, Department of Laboratory Diagnostics, Kharkiv;
³State Medical University of Zaporozhye, Internal Medicine Department, Ukraine

The aim of research was to investigate the plasma microRNA (miR-133a) level in patients with essential arterial hypertension (EAH).

A total of 45 patients with EAH 2-3 degrees aged 52.14 ± 8.25 years and 21 healthy individuals (control group) with comparable age and sex distributions.

The following frequency of risk factors was revealed among the examined patients: overweight (53%), dyslipidaemia (73%), pre-diabetes (13%), asymptomatic hyperuricemia (29%); hypertension-mediated organ damage: increased arterial stiffness (27%), left ventricular hypertrophy (55%), atherosclerotic plaque in the carotid artery (40%), microalbuminuria (15%), moderate stage of chronic kidney disease (22%) and cardiovascular diseases: stable ischemic heart disease (11%) and heart failure with preserved ejection fraction of NYHA functional class I (18%).

The plasma miR-133a level was determined by polymerase chain reaction using “CFX96 Touch” detection system (BioRad) and “TaqMan microRNA Assay” and “TaqMan® Uni-

versal PCR Master Mix” reagents (Thermo Fisher Scientific, USA).

It has been established that in patients with EAH the plasma level of miR-133a was significantly lower than in practically healthy individuals (0,182 [0,102; 0,301]), vs (0,382 [0,198; 0,474]), $p < 0.05$). It has also been revealed a significant decrease in the level of miR-133a in the blood plasma in patients with such organs damage as LVH (0,133 [0,099; 0,184]) in comparison with patients without LVH (0,238 [0,155; 0,410]), $p < 0.05$) and also significantly lower than in healthy subjects in the control group (0,382 [0,198; 0,474]), $p < 0.05$). There were no statistically significant differences in the plasma levels of miR-133a in the group of patients with EAH, depending on the presence of risk factors, other organ damage and cardiovascular diseases.

The findings suggest the significant role of reducing of plasma levels of miR-133a in the pathogenesis of hypertension itself and in pathological remodeling of the heart.

Keywords: essential arterial hypertension, microRNA-133a, left ventricular hypertrophy.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ микроРНК- 133а В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ Коваль С.Н., ¹ Снегурская И.А., ¹ Юшко К.А., ² Литвинова О.Н., ³ Березин А.Е.

¹ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т.Малой НАМН Украины», отдел артериальной гипертензии и профилактики ее осложнений, Харьков; ²Национальный фармацевтический университет, кафедра лабораторной диагностики, Харьков; ³Запорожский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины, Украина

Целью исследования явилось изучение уровня микроРНК-133а в плазме крови больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Обследованы больные эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II-III степени в возрасте $52,14 \pm 7,25$ лет ($n=45$) и практически здоровые лица ($n=21$) - контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту. Среди обследованных больных выявлены следующие факторы риска: избыточная масса тела - 52%, дислипидемия - 73%, преддиабет - 13%, асимптоматическая гиперурикемия - 29%; поражения органов, обусловленные гипертензией: повышенная артериальная жесткость - 27%, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) - 55%, атеросклеротическая бляшка в сонной артерии - 40%, микроальбуминурия - 15%, умеренная стадия хронической болезни почек - 22% и сердечно-сосудистые заболевания - стабильная ишемическая болезнь сердца - 11% и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса I функционального класса по NYHA - 18%.

Уровень микроРНК-133а в плазме крови определяли ме-

тодом полимеразной цепной реакции с помощью системы детекции “CFX96 Touch” (BioRad) и наборов реагентов “TaqMan microRNA Assay” и “TaqMan® Universal PCR Master Mix” (Thermo Fisher Scientific, США).

Установлено, что у больных ЭАГ уровень микроРНК-133а достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц - 0,182 [0,102; 0,301] против 0,382 [0,198; 0,474] ($p < 0,05$). Обнаружено также достоверное снижение уровня микроРНК-133а в плазме крови у больных с таким поражением органов, как ГЛЖ (0,133 [0,099; 0,184]) в сравнении с больными без ГЛЖ (0,238 [0,155; 0,410]), $p < 0,05$) и практически здоровыми лицами контрольной группы (0,382 [0,198; 0,474]), $p < 0,05$). Статистически значимых различий в уровнях микроРНК-133а в группе больных ЭАГ в зависимости от наличия изученных факторов риска, кроме ГЛЖ, не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о значимой роли снижения уровня микроРНК-133а в плазме крови у больных ЭАГ, как в патогенезе самой гипертензии, так и патологического ремоделирования сердца.

რეზიუმე

მიკრორნმ-133ა-ს დონე ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში

¹ს.კოვალი, ¹ი.სნეგურსკაია, ¹კ.იუშკო, ²ო.ლიტვინოვა, ³ა.ბერეზინი

ლ.მალოს სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, არტერიული ჰიპერტენზიის და მისი გართულებების პროფილაქტიკის განყოფილება, ხარკოვი; ²ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის კათედრა; ³ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მიკრორნმ-133ა-ს დონის შესწავლა ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში.

გამოკვლეულია II-III ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებული 52,14±7,25 წლის ასაკის პაციენტები (n=45) და შესაბამისი ასაკის და სქესის საკონტროლო ჯგუფი - პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირები (n=21).

გამოკვლეულთა შორის გამოვლენილია შემდეგი რისკის ფაქტორები: ჭარბი წონა - 52%) დისლიპიდემია - 73%, პრედიაბეტი - 13%, ასიმპტომური ჰიპერურიკემია - 29%; ორგანოთა დაზიანება, გამოწვეული ჰიპერტენზიით: მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია - 55%, ათეროსკლეროზული ფოლაქი საძილე არტერიაში - 40%, მიკროალბუმინურია - 15%, თირკმლის ქრონიკული დაავადების ზომიერი სტადია - 22% და

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები - გულის სტაბილური იშემიური დაავადება - 11% და I ფუნქციური კლასის (NYHA-ს მიხედვით) გულის უკმარისობა განდევნის ფრაქციის შენახვით - 28%.

მიკრორნმ-133ა-ს დონე სისხლის პლაზმაში განისაზღვრა პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით დეტექციის სისტემით "CFX96 Touch" (BioRad) და რეაგენტების ნაკრებით "TaqMan microRNA Assay" და «TaqMan® Universal PCR Master Mix" (Thermo Fisher Scientific, აშშ).

დადგენილია, რომ ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულთა პლაზმაში მიკრორნმ-133ა სარწმუნოდ ნაკლებია, ვიდრე პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში (0,182 [0,102; 0,301]), versus (0,382 [0,198; 0,474]), p<0,05). ასევე, დადგენილია მიკრორნმ-133ა-ს დონის სარწმუნო დაქვეითება პაციენტებში ორგანოების ისეთი დაზიანებებით, როგორცაა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია (0,133 [0,099; 0,184]), ამ უკანასკნელის გარეშე პაციენტებთან (0,238 [0,155; 0,410]), p<0,05) და საკონტროლო ჯგუფის პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებთან (0,382 [0,198; 0,474]), p<0,05) შედარებით; მიკრორნმ-133ა-ს დონის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებანი ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულთა პლაზმაში შესწავლილ სხვა რისკის ფაქტორებთან დამოკიდებულებით (გარდა მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიისა) გამოვლენილი არ არის.

მიღებული შედეგები მიუთითებს ესენციური არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულთა სისხლის პლაზმაში მიკრორნმ-133ა-ს დონის შემცირების მნიშვნელოვან როლზე როგორც საკუთრივ ჰიპერტენზიის, ასევე, გულის პათოლოგიური რემოდელირების პათოგენეზში.

MONITORING OF HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION (INITIAL DATA)

^{1,3}Gotsadze M., ¹Narsia N., ²Momtselidze N., ²Mantskava M.

¹Tbilisi State Medical University; ²I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ³St. Lazare Clinic, Tbilisi, Georgia

Atrial fibrillation is the most common disease among the well-known arrhythmias of the heart. According to the World Health Organization the morbidity of atrial fibrillations is 1-2% of the general population. Population of the Georgia is 3.7 Million. 36000 out of them are diagnosed with Atrial Fibrillation. Therefore, 1% of Georgia's population is diagnosed with atrial fibrillation. Which is extremely high number due to the severity of the disease. The disease is characterized by age factors, which causes difficulty of the disease: the risk of development of the disease in men older than 40 is 26% and in women older than 40 is 23%. 8% of the people who are older than 80 are diagnosed with atrial fibrillation. It's important to say that lately, atrial fibrillation is more frequent in youth. Rhythm disorders are characterized by high disability, premature mortality. Often the risk of developing congestive heart failure is increased. Also, an arrhythmia often causes stroke. The clinical feature and complications of stroke caused by atrial fibrillation are more severe

than in other major cases. It is difficult to manage these patients. Although atrial fibrillation does not belong to the life-threatening group of rhythm disorders, the comparative risk of mortality in patients with a cardiological profile increases independently. There are many hypotheses to explain pathogenesis of Atrial Fibrillation. All the hypothesis are based on mechanisms out of the local points and micro waves (In whole or in part). None of them consider the role of hemodynamics and hemorheology in the formation of atrial fibrillation (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS; 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society). But, the percentage of this disease isn't reducing, it still increases. That's why, it is very important to create new innovative methods. It will reduce number of patients diagnosed with

the atrial fibrillation. Monitoring of the rheological system is so important in cardiovascular diseases that the rheology is often considered as a part of the cardiology. Despite the great interest in assessing the rheological parameters they do not still represent the standard of cardiological institutions in patients with atrial fibrillation. It is not known how the parameters of the rheological systems will change during the arrhythmia. The results of this project will let us pay attention to the hemorheological parameters, as a treatment target. This will allow early diagnosis, prevention and successful treatment of the disease. The results of this project will reduce infarct, stroke and the chance of generating new diseases. The number of people diagnosed with atrial fibrillation will reduce [1]. According to the results, it will be possible to determine the disease forecasts. Rheological studies during the atrial fibrillation provides the right choice of treatment tactics, because it completely excludes their classification error. This research will give us an opportunity to personalize our patients, which is recommended by H2020 (The largest program of EU research and innovation) [11]. Atrial fibrillation as a separate disease and as a contributing factor to many diseases means that a long list of researches and treatments, which is not favorable for the state and for the patient. Financial spending for each of these patients will increase annually [2]. Establishment of rheological researches on health care is aimed at the financial point of view. Less money will be needed to be spent on atrial fibrillation in the future.

Not very exciting Epidemiological picture of the atrial fibrillation in terms of cardio-neurological diseases, its supportive role in the development of cardio-neurological diseases, the pathogenic mechanisms that are not fully understood, underlines the importance of this project.

The goals of this project were to determine how hemodynamics and hemorheological change in patients diagnosed with different forms of atrial fibrillation; Also, our research was aimed at determining how relievers of changes in fibrinogen monitoring in patients with permanent, persistent, paroxysmal forms of arrhythmias.

Material and methods. From 2016 to present at Tbilisi St. Lazarus clinic we examined 30 patients (women 12, men - 18, the average age of $65 \pm 7,2$). Based on the Health Recommendation of Georgia, we considered the following surveys that were designed to provide patients with the informed consent. The following studies: Clinical studies: ECG, EQO to diagnostic the forms of rhythm disorders, index of erythrocytes aggregability, deformability, plasma viscosity to evaluate the blood rheological parameter; Fibrinogens to determine of coagulation condition. Studies have been made in the Department of Rheological and Diagnostic-Analytical Services of LEPL Beritaishvili Center for Experimental Biomedicine and NRAP Society of Rheology.

Hemodynamic parameters were checked in those patients. The following was done: ECG with cardiograph NIHON KONDEV cardiofax GEM (Japanese); Echocardiography with PHILIPS clearVue 550 (Netherlands).

Hemorheological researches was done with the newest methodologies: The index of erythrocytes aggregation; the index of erythrocytes deformation and plasma viscosity.

Necessary studies which were given by the Ministry of Labor Health and Social Affairs of Georgia: Clinical analyses of blood (WBC, RBC, HGB, HCT, PLT, ROE) (with Human counts (Germany)); Coagulogram (PT Prothrombin Time, APTT Activated Partial Thromboplastin Time TT Thrombin Time, FIB Fibrinogen, Fa-I Factor Intrinsic, Fa-E Factor Extrinsic Selectable dimensions, Seconds, INR, %, U (mg/d) Coatron M1 (Germa-

ny)); Creatinine, K+ (CardioChek, Meditrend, Czech Republic). Body mass index and disease age was determined.

The study of Erythrocytes aggregation, Erythrocytes deformation and plasma viscosity can only be done in the Department of Rheology and Diagnostic-Analytical Services of I.Beritashvili Center of Experimental Biomedicine. The Index of the Erythrocytes aggregation is the area of aggregated erythrocytes divided by the full area of the erythrocytes. This can be done with the system of textural analyzes (Tas-Plus, Leitz, Germany). These new innovative methods "Georgian Technique" is created by Georgian scientists and they are famous in the world as direct, numeral and exact [4,5]. The index of the deformation of the erythrocytes (nucleopore membrane filter method) [6] is done with filtration method. Plasma viscosity is measured in the capillary viscosimeter in 37°C . The movement of plasma in the capillaries is induced by the force of gravity.

According to the classification recommended by the Escaradio, we divided patients into three subgroups: I subgroup: Patients with paroxysmal form of arrhythmias ($n=8$ patients); II Subgroup: Patients with Persistent Form ($n=2$); III subgroup: Patients with permanent form of arrhythmias ($n=17$). In the study there were practically healthy people with average age 65, which constituted the control group ($n=10$). Patients and control groups have been tested all the above-mentioned researches.

Results and their discussion. The study was conducted in clinical-laboratory direction. The database was statistically processed with the special statistic programs of the biological system: Origin 8.1 (Microcat.Software.inc), Biostatistica for Mac (Macintosh), Microsoft Excel, which demonstrated the functional dependence between the hemorheological and coagulation parameters.

As a result of our research, 1st subgroup, which consists of patients with paroxysmal form of atrial fibrillation, fibrinogen value is $322 \pm 24,0$ mg/dl, index of erythrocytes aggregation is $48 \pm 14,2\%$, erythrocytes deformability is $2,3 \pm 0,60\%$, and the plasma viscosity is $1,13 \pm 0,3$ cP. 2nd subgroup, which consists of patients with persistent form of atrial fibrillation, fibrinogen value is $330 \pm 12,3$ mg/dl, index of erythrocytes aggregation is $46 \pm 13,4\%$, erythrocytes deformability is $2,4 \pm 0,60\%$ and the plasma Viscosity is $1,3 \pm 0,4$ cP. III subgroup, which consists of patients with permanent form of atrial fibrillation, fibrinogen value is $342 \pm 24,0$ mg/dl, index of erythrocytes aggregation is $47 \pm 12,2\%$, erythrocytes deformability is $2,3 \pm 0,60\%$ and the plasma Viscosity is $1,13 \pm 0,3$ pin the control group of patients fibrinogen value was $301 \pm 21,1$ mg/dl, index of erythrocytes aggregation was $26 \pm 2,15\%$, erythrocytes deformability was $2,2 \pm 0,01\%$, and the plasma Viscosity is $1,1 \pm 0,1$ copower evaluated the T criteria between subgroups and compared each subgroup with a control group. Thus, we have received 4 columns (I, II, III subgroups, control group) with four parameters that describe both systems: coagulation and rheological (fibrinogen, index of erythrocytes aggregation, erythrocytes deformability, plasma viscosity). T criteria estimates showed that the differences between the mean values of the fibrinogen, index erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability and the plasma viscosity with the subgroups is not trustworthy. When we compared the mean values of erythrocyte aggregation index, erythrocyte deformability, and the plasma viscosity of each subgroup to each other, we found out that the differences between the patients with atrial fibrillation and with the control group were reliable. Thus, patients with atrial fibrillation have the same conditions of rheological and coagulation systems, despite of the forms of the atrial fibrilla-

Table. Hemorheological status in patients with AF (Index of Erythrocytes aggregation, deformability, plasma viscosity)

Patients	FIB,mg/dl	EAI,%	EDI,%	VpI,cP
I group: FIB ∈ [300 mg/Dl – 350 mg/Dl]	332±29,0	40±7,2	2,2±0,10	1,10±0,100
II group: FIB ∈ [350 mg/Dl – 400 mg/Dl]	398±12,0	39,6 ±16,1	2,4±0,04	1,13±0,400
III group: FIB>400 mg/Dl	456±33,4	55,5±18,0	2,7±0,10	1,16±0,300
Control	301±21,1	26 ±2,1	2,2±0,01	1,10±0,100

tion. And it is different compared to the control group. As a result of statistical processing, of the date provided above, our attention was attracted to the following circumstances.

In the statistical processing of the total row of fibrinogen, the patients were divided into 3 categories. Namely, Category I - a group of patients where the average fibrinogen index is in the range of 300 mg/dl- up to 350 mg/dl interval.

Category II - a group of patients of which the average value of fibrinogen ranges from 350 mg/dl- to 400 mg/dl interval.

Category III- a group of patients whose average fibrinogen is more than 400 mg/dl.

It should be noted that the categories were chosen without taking into account the forms of atrial fibrillation.

It turned out that, despite of the type of atrial fibrillation, the concentration of fibrinogen plays a leading role in hemorheological changes. So, the higher the concentration of fibrinogen is, the more important hemorheological disorders are. Fibrinogen and Index of erythrocytes aggregation are in a linear relationship. The quantity of fibrinogen and of erythrocytes aggregation increase simultaneously and the greater the sequential number of the category is, the changes are more pronounced. However, the change/variability of each biological parameter, as shown from our data, is not uniform and linear.

The obtained results are valuable from a fundamental point of view. The data considered in the article reflect the functional situations between blood coagulation, hemorheology that dependent on each other which is determined by the state of hydrodynamics. This is very important in the prevention, treatment and diagnosis of arrhythmias.

This research is focused on the personification of cardiovascular patients which is recommended by Horizon2020 [11]. The obtained results clearly illustrate the existence of two parallel mechanisms in the body that provide normal blood circulation and adequacy of microcirculation. This is coagulation/anticoagulation and hemorheological systems. Although these two systems function independently of each other, they are one of the strongest compositions that provide blood flow and liquidity [3]. One hand the systems of coagulation, anti-coagulation and fibrinolysis control the processes of blood clotting, anti-clotting and thrombolysis. These processes are in a state of the weighted condition, and they are characterized by dynamic equilibrium. On the other hand, the rheology system which involves the combination of blood flow, blood velocity, vascular stiffness/elasticity, is characterized by one direction going on, with the adequacy and non-existing antipodal mechanisms. The characteristic of the rheological system is the hemorheological status, which is the unifying, collective concept. It is represented by numerous components: $EAI_{cont} < i < \infty$, $EDI_{cont} < i < \infty$, VpI_{cont} . There are no physiological and pathophysiological processes that do not occur at the level of microcirculation [7], where hemorheology plays a crucial role in terms of intensity

and volume flow rate. The hemorheological system does not have a physiologically balanced opposing anti-rheological system. All of this generate that the hemorheological status is very important in the development and formation of some disease. Thus, the assessment and diagnosis of the hemorheological system allows to determine the participation of one or the other system in the mechanisms of disease development. This makes it easy to identify the disease at an early stage. The arrangement of a rheological system is taking preventive character. On the one hand, the rheological system is a consolidation of diagnosis and evaluation of the mechanisms. Also, it is the treatment target. Coagulation and rheology play a leading role in the circulation, providing its tropical function [8]. Normalization of them is very important in the therapeutic standpoint of the individual. There are especially important for fundamental and practical biomedicine the simultaneous studies of fibrinogen concentration and of rheological parameters carried out by us in patients with different forms of atrial fibrillation. Atrial fibrillation is a predictor of death and every relevant scientific and scientific-practical studies are very sufficient [9,10]. Control of the fibrinogen concentration is very important during atrial fibrillation, although fibrinogen does not have the ability to accurately describe the hemorheological condition of the organism. It determines the sufficiency of microcirculation and tropical function which is one of the strongest mechanisms for the formation of atrial fibrillation and flutter.

There is no doubt that the control of blood flow and its optimization will positively affect the treatment of patients.

REFERENCES

1. Mantskava M. Blood Hemorheological Status // Lap.Acad. Pub. - ISBN 9783659661112. Saarbrucken. Germany: 2014; 64.
2. Mchedlishvili G. Hemorheological changes in microcirculation: their mechanism and measurement technique // Indian J Exp Biol. – 2007. -45(1):32-40.
3. Gurova O.A., Kozlov V. I. Features of microcirculation in the skin of children // Vest. RUDN. Series: Medicine. - 2011. - №1. – C.8 – 12.
4. Muravyev A., Kislov V., Tikhomirova I., Mikhailov P., Muravyov. A. Influence of plasma viscosity and hematocrit on red blood cell deformation // Russian Journal of Biomechanics. -2013. - №2. – C. 12-16.
5. Zinchuk V.V. Blood gas transmission function and no // 20 Journal of Biomechanics 09. 2013. N 2.-C 25 - 18 (26). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gazotransportnaya-funktsiya-krovi-i-no> (дата обращения: 1.12.2018).
6. Alexy T., Pais E., Wenby R.B. Abnormal blood rheology and chronic low // Journal of Atherosclerosis. – 2015. - 239(1):248-51.
7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., Schotten U., Savelieva I.

- Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. - 2010 Oct; -12(10):1360-420. doi: 10.1093/europace/euq350.
8. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Hendriks J. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* (2016). - 37 (38): 2893-2962.
9. Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States // *Am J Cardiol*. - 2009; - 104: 1534–1539.
10. Nicholas M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. – *Eur. Heart J* 2015.
11. Horizon 2020 https://ec.europa.eu/info/business-economy-euro/economic-and-fiscal-policy-coordination/eu-economic-governance-monitoring-prevention-correction/european-semester/framework/europe-2020-strategy_en

SUMMARY

MONITORING OF HEMORHEOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION (INITIAL DATA)

^{1,3}Gotsadze M., ¹Narsia N., ²Momtselidze N., ²Mantskava M.

¹Tbilisi State Medical University; ²I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine; ³St. Lazare Clinic, Tbilisi, Georgia

The goals of this project were to determine how hemodynamics and hemorheological change in patients diagnosed with different forms of atrial fibrillation; also, how relievers of changes in fibrinogen monitoring in patients with permanent, persistent, paroxysmal forms of arrhythmias.

There was examined 30 patients (the average age of patients 65). Patients and control groups have been tested the following studies: index of erythrocytes aggregability, deformability, plasma viscosity to evaluate the blood rheological parameter, also -Fibrinogen to determine of coagulation condition. The Index of the Erythrocytes aggregation was done with the system of textural analyzes. These new innovative methods “Georgian Technique” is created by Georgian scientists and they are famous in the world as direct, numeral and exact. The index of the deformation of the erythrocytes was done with filtration method. Plasma viscosity was measured in the capillary viscosimeter in 370 C. According to the obtained data patients with atrial fibrillation have the same conditions of rheological and coagulation systems, despite of the forms of the atrial fibrillation. And it is different compared to the control group. In the statistical processing of the total row of fibrinogen, the patients were divided into 3 categories. As it turned out fibrinogen and Index of erythrocytes aggregation are in a linear relationship. The quantity of fibrinogen and of erythrocytes aggregation increase simultaneously and the greater the sequential number of the category is, the changes are more pronounced. However, the change/variability of each biological parameter, as shown from our data, is not uniform and linear. The obtained results clearly illustrate the existence of two parallel mechanisms in the body. These are on the one hand the systems of coagulation, anti-coagulation and fibrinolysis. These processes are in a state of the weighted condition, and they are characterized by dynamic equilibrium. On the other hand, the rheology system, which involves the combi-

nation of blood flow, blood velocity, vascular stiffness / elasticity, is characterized by one direction going on, with the adequacy and non-existing antipodal mechanisms. The hemorheological system does not have a physiologically balanced opposing anti-rheological system. All of this generate that the hemorheological status is very important in the development and formation of some disease. The arrangement of a rheological system is taking preventive character. On the one hand, the rheological system is a consolidation of diagnosis and evaluation of the mechanisms. Also, it is the treatment target. Normalization of them is very important in the therapeutic standpoint of the individual.

Keywords: blood flow, aggregation of eritrositys, deformability, hemodinamic, rythm disorders.

РЕЗЮМЕ

МОНИТОРИНГ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИЕЙ (ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ)

^{1,3}Гоцадзе М.Н., ¹Нарсия Н.Г., ²Момцелидзе Н.Г., ²Манцкава М.М.

¹Тбилисский государственный медицинский университет; ²Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили; ³Клиника Святого Лазаря, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилась оценка гемодинамики и гемореологии у пациентов с различными формами мерцательной аритмии на фоне мониторинга фибриногена.

Обследовано 30 пациентов (средний возраст - 65±7,2 лет). Определены индекс агрегации и деформируемости эритроцитов, вязкость плазмы для оценки реологических показателей крови, а также фибриноген - для оценки состояния свертывающей системы крови. Индекс агрегации эритроцитов измеряли с помощью системы текстурного анализа - нового инновационного метода «Georgian Technique», разработанного грузинскими учеными. Индекс деформируемости эритроцитов определяли методом фильтрации, вязкость плазмы - в капиллярном вискозиметре при 37⁰ С.

Согласно полученным данным, пациенты с фибрилляцией предсердий имеют одинаковые показатели состояния реологических и коагуляционных систем, несмотря на формы фибрилляции предсердий, что их и отличает от контрольной группы. При статистической обработке общего ряда значений фибриногена пациенты разделены на 3 категории. Оказалось, что фибриноген и индекс агрегации эритроцитов находятся в линейной зависимости. Показатели фибриногена и агрегации эритроцитов увеличиваются одновременно, и чем больше порядковый номер категории, тем ярче выражены изменения. Однако изменение/изменчивость каждого из биологических параметров, согласно полученным в результате исследования данным, не является равномерными и линейными. Полученные результаты наглядно иллюстрируют наличие двух параллельных механизмов в организме: с одной стороны, системы коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза. Эти процессы находятся в состоянии динамического равновесия; с другой стороны - система реологии, которая включает в себя комбинацию текучести и скорости крови, жесткости/эластичности сосудов. Гемореологическая система не имеет физиологически сбалансированной,

противостоящей системы, что обуславливает ее особую роль в формировании и течении заболевания. Коррекция реологических параметров носит профилактический характер. С одной стороны, реологическая система - это консолидация диагностики и оценки механизмов заболевания, а с другой, цель лечения и их нормализация весьма значима с терапевтической точки зрения в индивидуальном порядке.

რეზიუმე

ჰემორეოლოგიური პარამეტრების მონიტორინგი მოციმციმე არითმიის მქონე პაციენტებში (პირველადი მონაცემები)

¹მ.გოცაძე, ²ნ.ნარსია, ³ნ.მომცელიძე, ⁴მ.მანუკაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²იბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი; ³წმ. ლაზარეს კლინიკა, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სისხლის რეოლოგიური მახასიათებლების შეფასება მოციმციმე არითმიის სხვადასხვა ფორმების მქონე პაციენტებში ფიბრინოგენის მონიტორინგის ფონზე. გამოკვლეულია საშუალო ასაკის $65 \pm 7,2$ წ. 30 პაციენტი. პაციენტების სისხლის სინჯებში შეფასებულია რეოლოგიური მახასიათებლები: ერთთროციტების აგრეგაციის ინდექსი - ტექსტური ანალიზის სისტემის მეშვეობით ინოვაციური მეთოდით "Georgian Technique"; ერთთროციტების დეფორმაცია განისაზღვრა ფილტრაციის მეთოდით; პლაზმის სიბლანტე - კაპილარული ვისკოზიმეტრით 37°C -ზე. კოაგულაციური სისტემის მონიტორინგისათვის შეფასდა ფიბრინოგენის კონცენტრაცია.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ მოციმციმე არითმიით პაციენტებს აღმოაჩნდა ერთგვაროვანი რეოლოგიური და კოაგულაციური მდგომარეობა, არითმიის ფორმის მიუხედავად და განსხვავებული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ფიბრინოგენის საერთო მწკრივის სტატისტიკური დამუშავებისას, ფიბრინოგენის დონის მიხედვით პაციენტები პირობითად გადანაწილდა 3 კატეგორიად. გამოვლინდა, რომ ფიბრინოგენის რაოდენობა და ერთთროციტების აგრეგაციის ინდექსი ერთგვარ წრფივ დამოკიდებულებაშია ერთმანეთთან. აგრეგაციის და ფიბრინოგენის რაოდენობის ზრდა ხდება ერთდროულად და რაც უფრო მაღალია კატეგორიის რიგითი ნომერი, მით უფრო გამოხატულია ცვლილებები. თუმცა, თითოეული რეოლოგიური პარამეტრის ცვლილება/ცვალებადობა არ არის ერთგვაროვანი და წრფივი. მიღებული შედეგები ნათლად აღწერს ორგანიზმში ორი პარალელური მექანიზმის არსებობას: ერთ მხრივ, კოაგულაციური, ანტიკოაგულაციური და ფიბრინოლიზური სისტემები, რომლებიც იმყოფებიან დინამიური წონასწორობის მდგომარეობაში; მეორე მხრივ კი, რეოლოგიური სისტემა, რომელიც მოიცავს სისხლის დინების, სისქარის, სისხლძარღვის სისისტე/დრეკადობის ერთობლიობას. ჰემორეოლოგიურ სისტემას არ გააჩნია ფიზიოლოგიურად დამაბალანსებელი საპირწონე ანტირეოლოგიური სისტემა. ეს განაპირობებს ჰემორეოლოგიური მდგომარეობის განსაკუთრებულ როლს დაავადებების წარმოქმნისა და მიმდინარეობის პროცესში. რეოლოგიური პარამეტრების მოწესრიგება ატარებს პრევენციულ ხასიათს. ერთი მხრივ, არის დაავადების დიაგნოსტიკის და მისი მექანიზმების შემეფასებელი კონსოლიდაცია და მეორე მხრივ, მკურნალობის სამიზნე. მათი ნორმალიზაცია ძალზედ მნიშვნელოვანია თერაპიული თვალსაზრისით ინდივიდუალურ ჭრილში.

GENDER DIFFERENCES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES, AND LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH AORTIC VALVE CALCIFICATION

Ivanov V., Iuzvyshyna O., Baranova O., Shchepina N., Savitska Y.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Structure functional changes and left ventricular (LV) myocardial remodeling is an adaptive heart response to the influence of physiological and pathogenic factors. However, when certain critical values are reached, adaptive compensatory response itself becomes a risk factor of adverse complications and mortality. It was described, that LV remodeling has gender peculiarities. Thus, patients with arterial hypertension had more frequent development of pathological LV remodeling models with the prevalence of concentric hypertrophy (KH) in women and eccentric hypertrophy (EH) in men [2,3,10]. The aortic valve calcification (AVC) is sufficiently common condition for elderly cardiologists patients. In a certain percentage of cases AVC may be a precursor for aortic stenosis (AS) and it's often combined with mitral annulus calcification (MAC). AVC is commonly as-

sociated with hypertension [5]. There were only sporadic reports on LV remodeling patterns in patients with AVC with AS [6, 8].

Aim - to assess gender differences in structure functional changes and LV myocardial remodeling in patients with AVC without AS depending on the type of valve lesion (isolated AVC or combined aortic valve and mitral annulus calcification).

Material and methods. 293 patients (including 131 men) with AVC without AS (basic groups) and 76 patients (including 50 men) without AVC (comparison groups) who underwent transthoracic echocardiography in Khmelnytsky city hospital during 2010-2017 were included in the cross-sectional study analysis. Exclusion criteria: stroke (less than 6 months), congenital heart disease and mitral valve prolapse, cardiomyopathy, myocarditis, pericarditis, rheumatic heart disease and systemic

Table I. Clinical and instrumental characteristic of the patients' groups with /without aortic valve calcification depending on gender

Characteristics	Men		Women		p			
	Without AVC (n=50)	With AVC (n=131)	Without AVC (n=26)	With AVC (n=162)				
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Mean age, years, M (± SD)	65.7 (10.2)	67.0 (10.6)	69.9 (9.1)	72.5 (8.7)	0.591	0.186	0.096	<0.0001
Hypertension, n (%)	49 (98.0)	126 (96.2)	25 (96.2)	160 (98.8)	0.328	0.324	0.633	0.151
CAD, n (%)	41 (82.0)	101 (77.1)	17 (65.4)	101 (62.3)	0.473	0.766	0.106	0.007
DM, n (%)	4 (8.0)	20 (15.3)	7 (26.9)	24 (14.8)	0.197	0.123	0.026	0.914
BMI, kg/m ²	25.6 (23.2; 30.0)	26.5 (24.4; 29.4)	25.3 (24.2; 27.9)	27.0 (24.4; 30.1)	0.253	0.371	0.630	0.660
V AV, m/sec	1.4 (1.2; 1.6)	1.4 (1.3; 1.6)	1.4 (1.3; 1.6)	1.5 (1.4; 1.7)	0.422	0.017	0.730	<0.0001
ΔP AV, mm Hg	7 (5; 9)	7 (6; 9)	7 (6; 9)	8 (7; 10)	0.469	0.031	0.661	<0.0001
AR, n (%)	6 (12.0)	31 (23.7)	5 (19.2)	43 (26.5)	0.082	0.427	0.395	0.573
RVDi, cm/m ²	1.3 (1.2; 1.5)	1.2 (1.1; 1.5)	1.3 (1.1; 1.5)	1.2 (1.1; 1.4)	0.391	0.015	0.518	0.075
P _{pa} , mm Hg	23 (20; 45)	23 (20; 45)	41 (21; 50)	23 (20; 45)	0.987	0.197	0.136	0.629
MR, n (%)	29 (58.0)	74 (56.5)	22 (84.6)	103 (63.6)	0.854	0.035	0.019	0.217
TR, n (%)	34 (68.0)	84 (64.1)	18 (69.2)	86 (53.1)	0.624	0.124	0.913	0.057
LADi, cm/m ²	2.1 (1.9; 2.3)	2.1 (1.9; 2.4)	2.2 (1.9; 2.5)	2.3 (2.0; 2.5)	0.199	0.486	0.095	0.015
LV EDDi, cm/m ²	2.6 (2.4; 2.9)	2.7 (2.4; 2.9)	2.8 (2.6; 3.0)	2.7 (2.4; 2.9)	0.505	0.063	0.067	0.802
LV ESDi, cm/m ²	1.8 (1.6; 2.0)	1.7 (1.5; 2.1)	1.9 (1.7; 2.1)	1.7 (1.5; 1.9)	0.481	0.018	0.497	0.061
LVMMi, g/m ²	102.7 (89.8; 126.6)	118.9 (100.1; 142.8)	107.7 (89.7; 140.5)	114.0 (99.1; 134.1)	0.004	0.615	0.443	0.164
LV EF, %	56.5 (52.0; 62.0)	60.0 (51.0; 68.0)	62.0 (56.0; 65.0)	65.0 (58.0; 71.0)	0.135	0.055	0.046	0.001
LV MWFS, %	14.8 (13.4; 16.4)	14.8 (12.9; 16.1)	15.1 (13.7; 16.4)	14.9 (13.4; 16.0)	0.457	0.498	0.818	0.537

notes: AVC – aortic valve calcification, BMI – body mass index, CAD – coronary artery disease, DM – diabetes mellitus, V AV – peak aortic valve flow velocity, ΔP AV – transaortic pressure gradient, P_{pa} – systolic pressure in pulmonary artery, LADi – left atrium diameter index, RVDi – right ventricle diameter index, LV – left ventricle, EDDi – end-diastolic diameter index, ESDi – end-systolic diameter index, LVMMi – left ventricle myocardium mass index, EF – evaluation fraction, MWFS – midwall fractional shortening, AR – aortic valve regurgitation, MR – mitral valve regurgitation, TR – tricuspid valve regurgitation

diseases of connective tissue, the history of infectious endocarditis, the cases of secondary causes of hypertension, oncological diseases, mental disorders, alcohol abuse and refusal to participate in the research. Every patient signed an informed consent form prior to participation in the study.

286 (97.6%) patients from basic groups and 74 (97.4%) patients from comparison groups were hypertensive, 202 (68.9%) patients from basic groups and 58 (76.3%) patients from comparison groups had coronary artery disease (CAD) (patients with the history of myocardial infarction (MI) or with acute MI were not included in the study taking into consideration the MI influence on LV remodeling), 44 (15.0%) patients from basic groups and 11 (14.5%) patients from comparison groups had diabetes mellitus (DM).

AVC and/or MAC presence was determined using the trans-thoracic echocardiography (ULTIMA PA, Ukraine) in M-, B- and Doppler modes. Aortic, mitral and tricuspid regurgitation (AR, MR and TR) was assessed. Systolic pressure in pulmonary artery (P_{pa}) was calculated based on the peak tricuspid regurgitant velocity. Left atrial diameter (LAD), basal diameter of right ventricle (RVD), left ventricle and-systolic and end-diastolic diameters (LV ESD and LV EDD) and interventricular septal and posterior wall thicknesses were estimated followed by the calculation of parameters adjusted to body surface and relative wall thickness (RWT). Left ventricular mass (LVM) was

estimated using ASE formula followed by the calculation of the LVM index. LV remodeling types were identified according to A. Ganau's principles using RWT and LVM index (normal LVM index (less than 115 g/m² in men and less than 95 g/m² in women) was interpreted as normal geometry (NG) (in the presence of RWT ≤0.42) or concentric remodeling (CR) (in the cases of RWT >0.42); and in the cases of higher LVM index either concentric (if RWT was more than 0.42) or eccentric (in the presence of RWT ≤0.42) hypertrophy (CH or EH) was identified. LV ejection fraction (EF) and midwall fractional shortening (MWFS) were also assessed [1].

The statistical analysis of collected data was performed using Excel v.7.0 (Microsoft) and STATISTICA v.12.0 (Softserve) programs. Numerical values were reported as mean (SD) or median (lower and upper quartiles) for data with non normal distribution and as the proportion of the sample size. χ² test and Mann-Whitney U-test were used for comparison between the groups. Differences were considered to be reliable at p < 0.05.

Results and their discussion. The patients' clinical characteristics and echocardiographic parameters are presented in Table 1. Mean age in groups with AVC was similar to that in comparison groups; women were older than men in both AVC and the comparison groups. There were no significant differences between the groups in hypertension and BMI. CAD prevalence did not differ significantly depending on AVC presence; women had

lower CAD prevalence compared to men, and it was significant in the basic (AVC) groups. In comparison groups men had lower DM prevalence than women; there were no significant gender differences in DM prevalence in the AVC groups. Similar data on the prevalence of comorbidity were received by Z. Chaker et al. [7] when examining patients with AS caused by AVC before the valve surgery.

Women with AVC had significantly higher aortic valve flow velocity and transaortic pressure gradient compared to both the female group without AVC and the group of men with AVC. S.R. Aggarwal et al. [4] and later L. Simard et al. [11] examined patients with AS before aortic valve replacement (multispiral computed tomography (MSCT) and echocardiography) revealed a greater degree of aortic valve (AV) calcification in men compared with women with the similar aortic valve flow velocity and explained the results of more pronounced fibrosis development in women. In our study, we did not evaluate the degree of AV calcification quantitatively, but in our opinion the received data about the higher aortic valve flow velocity in women with AVC without AS compared with men also could be caused by a greater predisposition to the development of fibrosis in women and need for following assessment using MSCT.

Women of the comparison group had higher Ppa, significantly higher RVD, and higher TR and MR prevalence compared with AVC female group. It could be due to the higher DM prevalence in this group, and the more severe course of CAD accordingly. Men of AVC group had higher RVD index (on the boundary of statistical significance) and significantly higher TR prevalence compared with women of AVC group with comparable Ppa values.

Patients in the basic groups, both men and women, tended to higher AR prevalence compared to groups without AVC.

Although LV EF was significantly higher in AVC groups, in men and women, MWFS, as a more sensitive indicator of systolic dysfunction in patients with concentric hypertrophy, on the contrary, tended to lower values in groups with AVC. In women

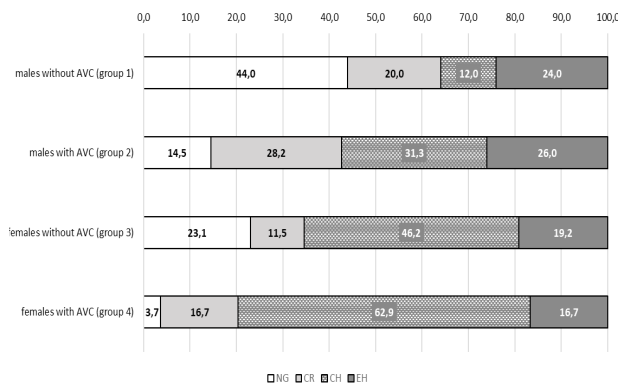
LAD index was higher in the basic group compared with women without AVC, which may suggest LV myocardium diastolic dysfunction. LV EF was significantly higher in female groups compared with male groups, MWFS also tended to higher values in women (i.e. the systolic function was better). At the same time women had a higher LAD index, which may suggest the deterioration of LV myocardium diastolic function in women compared with men.

Patients of the basic groups had higher LVMMi (in male groups significantly) compared to groups without AVC.

LV remodeling patterns distribution is presented in Fig. 1. Patients with AVC, both men and women, had significantly lower NG prevalence compared with groups without AVC and significantly higher CH prevalence. Women (in basic and comparison groups) had significantly higher CH prevalence and lower EH prevalence compared with men (in the basic groups significantly).

42 men and 71 women from the basic groups had the combined calcification of aortic valve and mitral annulus calcification (MAC). The results of the analysis of the clinical and echocardiographic parameters depending on presence of concomitant MAC is presented in Table 2.

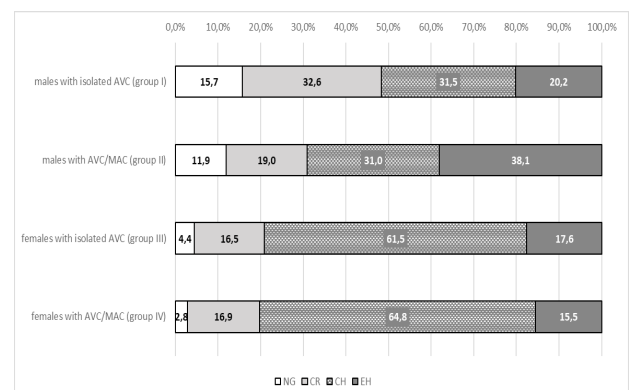
Patients with combined AVC and MAC (both men and women) were older compared to groups with isolated AVC (on the boundary of statistical significance). Women were significantly older than men in both groups. In both groups women tended to higher hypertension prevalence. Men had CAD more often compared with women (in groups with isolated AVC significantly). Females were tended to higher CAD prevalence in group with combined valve lesion. We described association of coronary atherosclerosis severity and a combined AVC and MAC presence in females in previous work [9]. DM prevalence was higher in groups with a combined AVC and MAC (significantly in women). In male groups BMI was significantly higher in a group with a combined valve lesion compared to the group with isolated AVC.



notes: significance of the difference between LV remodeling patterns percentage, p

	1-2	3-4	1-3	2-4
NG	>0.0001	0.0002	0.073	0.001
CR	0.258	0.507	0.353	0.017
CH	0.008	0.103	0.0009	>0.0001
EH	0.787	0.746	0.636	0.051

Fig. 1. Left ventricle remodeling patterns in the patients' groups with /without aortic valve calcification depending on gender



notes: significance of the difference between LV remodeling patterns percentages, p.

	I-II	III-IV	I-III	II-IV
NG	0.562	0.598	0.011	0.052
CR	0.108	0.943	0.012	0.773
CH	0.953	0.671	0.000	0.001
EH	0.029	0.723	0.651	0.006

Fig. 2. Left ventricle remodeling patterns in the patients' groups with the aortic valve calcification depending on the type of valves lesion (concomitant mitral annulus calcification) and gender

Table 2. Clinical and instrumental characteristic of the patients' groups with aortic valve calcification depending on concomitant mitral annulus calcification and gender

Characteristics	Men		Women		p			
	Isolated AVC (n=89)	Combined AVC and MAC (n=42)	Isolated AVC (n=91)	Combined AVC and MAC (n=71)				
	1	2	3	4	1-2	3-4	1-3	2-4
Mean age, years, M (± SD)	65.9 (11.1)	69.3 (9.2)	71.3 (9.2)	74.0 (7.8)	0.061	0.082	0.0002	0.007
Hypertension, n (%)	84 (94.4)	40 (95.2)	90 (98.9)	70 (98.6)	0.839	0.859	0.091	0.284
CAD, n (%)	69 (77.5)	32 (76.2)	55 (60.4)	46 (64.8)	0.865	0.571	0.013	0.205
DM, n (%)	11 (12.4)	9 (21.4)	6 (6.6)	18 (25.4)	0.178	0.0009	0.186	0.636
BMI, kg/m ²	25.9 (24.2; 29.1)	27.7 (25.6; 30.4)	27.0 (24.1; 29.3)	27.0 (24.8; 30.4)	0.039	0.373	0.506	0.556
V AV, m/sec	1.4(1.3; 1.5)	1.4 (1.3; 1.7)	1.5 (1.4; 1.7)	1.5 (1.4; 1.7)	0.364	0.117	0.008	0.026
ΔP AV, mm Hg	7 (6; 8)	7 (6; 10)	8 (7; 10)	8 (7; 10)	0.390	0.158	0.008	0.025
AR, n (%)	18 (20.2)	13 (31.0)	22 (24.2)	21 (29.6)	0.178	0.439	0.524	0.878
RVDi, cm/m ²	1.2 (1.1; 1.4)	1.3 (1.2; 1.5)	1.2 (1.1; 1.4)	1.2 (1.1; 1.4)	0.036	0.915	0.594	0.010
P _{PA} , mm Hg	23 (20; 43)	35 (20; 50)	23 (20; 45)	30 (20; 46)	0.334	0.527	0.592	0.847
MR, n (%)	52 (58.4)	32 (76.2)	46 (50.5)	40 (56.3)	0.048	0.464	0.289	0.034
TR, n (%)	44 (49.4)	30 (71.4)	53 (58.2)	50 (70.4)	0.018	0.109	0.236	0.849
LADi, cm/m ²	2.0 (1.9; 2.3)	2.3 (2.2; 2.5)	2.2 (2.0; 2.4)	2.3 (2.1; 2.5)	<0.0001	0.229	0.008	0.842
LV EDDi, cm/m ²	2.6 (2.4; 2.8)	2.8 (2.6; 3.1)	2.7 (2.4; 2.9)	2.6 (2.4; 2.9)	0.022	0.768	0.322	0.045
LV ESDi, cm/m ²	1.7 (1.5; 1.9)	1.9 (1.7; 2.3)	1.7 (1.4; 2.0)	1.8 (1.5; 1.9)	0.009	0.977	0.697	0.004
LVMMi, g/m ²	116.5 (93.6; 137.2)	124.3 (110.5; 151.8)	114.2 (98.8; 132.1)	113.3 (99.3; 138.1)	0.010	0.773	0.878	0.013
LV EF, %	63.0 (55.0; 70.0)	54.0 (48.0; 65.0)	65.0 (57.0; 71.0)	66.0 (60.0; 71.0)	0.022	0.778	0.096	<0.0001
LV MWFS, %	15.1 (13.1; 16.2)	14.4 (12.2; 15.8)	14.8 (13.3; 16.2)	14.9 (13.5; 15.9)	0.221	0.870	0.957	0.180

Groups with combined AVC and MAC tended to higher AR prevalence. Aortic valve flow velocity and transaortic pressure gradient were significantly higher in female groups compared with men. MR prevalence was higher in groups with combined AVC and MAC (in men significantly).

Groups with combined valves lesion tended to higher Ppa and also significantly higher RVD and TR prevalence (in male group) compared with isolated AVC. These characteristics were significantly higher in men compared with women in groups with combined AVC and MAC.

Men had lower LV EF and MWFS compared with women. There were no significant differences of EF in women depending on the type of valves lesion, whereas a male group with combined AVC and MAC had significantly lower EF compared to men with isolated AVC. Groups with combined AVC and MAC (both men and women) had higher LAD index (in men significantly) compared to patients with isolated AVC. Women with isolated AVC had higher LAD index compared to isolated AVC male group too.

Men with combined AVC and MAC had significantly higher LVMM index compared to both men with isolated AVC and women with combined AVC and MAC.

LV remodeling pattern distribution depending on the type of valve lesion (isolated AVC or AVC/MAC) is presented in Fig. 2. Women had significantly lower NG prevalence and significantly higher CH prevalence compared with men. CH was the dominant remodeling pattern in both female groups. There were no significant differences in the distribution of LV remodeling patterns in women depending on the type of valve lesion. Men with combined AVC and MAC had significantly higher EH percentage comparing to both men with isolated AVC and women with combined AVC and MAC.

Conclusion. The presence of the heart valves calcification was associated with the structural and functional changes of the myocardium and influenced on LV remodeling patterns distribution. Compared with women, men had NG more often. Among the pathological model male had higher EH percentage compared with women, especially in groups with combined AVC and MAC. Among the patients with combined valve lesion men also had lower LV EF and MWFS, higher RVD index and higher TR prevalence compared with women. Women with AVC had significantly higher aortic valve flow velocity and transaortic pressure gradient compared both to the female group without AVC and with the group of men with AVC. Dominating LV

remodeling patterns in women were concentric, mainly CH. Women also had a higher LAD index that may be interpreted as the marker of LV diastolic dysfunction in the presence of CH.

REFERENCES

1. Коваленко ВМ, Сичов ОС, Долженко ММ та ін. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. Київ. 2017. 27с.
2. Лискова ЮВ, Стадников АА, Саликова СП Роль гендерних особливостей в ремоделюванні міокарда, розвитку серцево-судинних ускладнень і ефективності фармакотерапії у пацієнтів с серцевої недостаточністю, подвергнувшись кардіохірургічним операціям. Російський кардіологічний журнал. 2017; 11 (151): 77–85.
3. Питецька НІ. Гендерні особливості ремоделювання лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. Український кардіологічний журнал. 2013; дод.4: 105.
4. Aggarwal SR, Clavel M-A, Messika-Zeitoun D et al. Sex Differences in Aortic Valve Calcification Measured by Multidetector Computed Tomography in Aortic Stenosis. *Clinical Perspective. Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2013;6:40-7.
5. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Recommendation of the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from EACI and ASE. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2017; 4 (30): 372-92.
6. Bohbot Y, Rusinaru D, Delpierre Q et al. Impact of Preoperative Left Ventricular Remodelling Patterns on Long-Term Outcome after Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *Cardiology.* 2018; 139:105–9.
7. Chaker Z, Badhwar V, Alqahtani F et al. Sex Differences in the Utilization and Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *JAMA.* 2017;6:e006370
8. Elmariah S, Inglessis I, Baker J et al. Patterns of left ventricular remodeling in patients with severe aortic stenosis in the PARTNER trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014; 63 (12).
9. Ivanov VP, Osovskaya NY, Baranova OL et al. Gender differences in clinical factors associated with coronary artery atherosclerosis severity in patients with aortic valve and/or mitral annulus calcification. *Wiadomości Lekarskie.* 2018; LXXI(6): 1141-7.
10. Patrizio M, Marano G. Gender differences in cardiac hypertrophic remodeling. *Ann Ist Super Sanità.* 2016; 2(52): 223-9.
11. Simard L, Côté N, Dagenais F et al. Sex-Related Discordance Between Aortic Valve Calcification and Hemodynamic Severity of Aortic Stenosis. *Novelty and Significance. Circulation Research.* 2017; 120: 681-91.

SUMMARY

GENDER DIFFERENCES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES, AND LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH AORTIC VALVE CALCIFICATION

Ivanov V., Iuzvyshyna O., Baranova O., Shchepina N., Savitska Y.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Little is known about the gender differences of left ventricular (LV) remodeling in patients with aortic valve calcification (AVC).

© GMN

The aim was to assess gender differences of structure functional changes and LV myocardial remodeling in patients with AVC depending on the type of valve lesion.

293 patients (131 men) with revealed AVC by transthoracic echocardiography without aortic stenosis and 76 patients (50 men) without AVC were examined.

Men had normal geometry of LV more often than women (15.7% vs. 4.4 % in isolated AVC and 11.9% vs. 2.8 % in combined lesion of aortic valve (AV) and mitral valves ring (MVR), $p<0.052$), and eccentric hypertrophy was registered more often in man with combined AV and MVR lesion (38.1% vs. 15.5 % in women with combined AV and MVR lesion and vs. 20.2 % in men with isolated AVC, $p<0.029$). LV systolic function was worse in men with combined valves lesion (ejection fraction was 54.0 (48.0; 65.0) vs. 66.0 (60.0; 71.0) % in women with combined valves lesion and vs. 63.0 (55.0; 70.0) % in men with isolated AVC, $p<0.022$). Men with combined valves lesion also had a larger right ventricle (RV) size (RV index was 1.3 (1.2; 1.5) vs. 1.2 (1.1; 1.4) cm^2/m^2 in women with combined valves lesion and vs. 1.2 (1.1; 1.4) cm^2/m^2 in men with isolated AVC, $p<0.036$) and had tricuspid regurgitation more often (76.2% vs. 56.3 % in women with combined valves lesion and vs. 58.4 % in men with isolated AVC, $p<0.029$). Women had higher peak aortic jet velocity (1.5 (1.4; 1.7) vs. 1.4 (1.2; 1.6) m/s in man, $p<0.0001$). Dominating models of LV remodeling in women were concentric, mainly concentric hypertrophy (61.5% vs. 31.5 % in men in groups with isolated AVC and 64.8% vs. 31.0 % in combined valves lesion groups, $p<0.001$). Also women had a higher left auricle index than men (2.3 (2.0; 2.5) vs. 2.1 (1.9; 2.4) cm^2/m^2 , $p<0.015$).

There were revealed differences in distribution of LV remodeling types depending on the gender and the type of valve lesion.

Keywords: aortic valve calcification, mitral annulus calcification, gender differences, left ventricular remodeling.

РЕЗЮМЕ

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Иванов В.П., Юзвышина Е.В., Баранова О.Л., Щепина Н.В., Савицкая Ю.В.

Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина

Данные о гендерных особенностях ремоделювания левого желудочка (ЛЖ) при кальцификации аортального клапана (КАК) в литературе малочисленны.

Цель исследования - оценка гендерных особенностей структурно-функциональных изменений и характера ремоделювания миокарда левого желудочка у пациентов с кальцификацией аортального клапана в зависимости от типа его поражения.

Обследовано 293 пациента (131 мужчина) с выявленной при проведении трансторакальной эхокардиоскопии КАК без аортального стеноза и 76 пациентов (50 мужчин) без КАК.

Мужчины имели большую в сравнении с женщинами частоту регистрации нормальной геометрии ЛЖ - 15,7% против 4,4% при изолированном поражении аортального клапана (АК) и 11,9% против 2,8% при сочетанном поражении

АК и кольца митрального клапана (КМК) ($p < 0.052$), а среди патологических моделей более часто регистрировалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, особенно при сочетанном поражении АК и КМК (38,1% против 15,5% у женщин с сочетанным поражением АК и КМК и против 20,2% у мужчин с изолированным поражением АК, $p < 0,029$). При наличии сочетанного поражения клапанов мужчины имели более низкие показатели систолической функции ЛЖ (фракция выброса 54,0 (48,0; 65,0)% против 66,0 (60,0; 71,0)% у женщин с сочетанным поражением АК и КМК и против 63,0 (55,0; 70,0)% у мужчин с изолированным поражением АК, $p < 0,022$), большие размеры правого желудочка (индекс правого желудочка 1.3 (1.2; 1.5) против 1.2 (1.1; 1.4) см^2 у женщин с сочетанным поражением АК и КМК и против 1.2 (1.1; 1.4) см^2 у мужчин с изолированным поражением АК, $p < 0,036$) и большую частоту регистрации трикуспидальной регургитации (76,2% против 56,3% у женщин с сочетанным поражением АК и КМК и против 58,4% у мужчин с изолированным поражением АК, $p < 0,029$). Женщины с КАК имели большие показатели скорости кровотока в АК (1.5 (1.4; 1.7) против 1.4 (1.2; 1.6) м/с у мужчин, $p < 0,0001$). У женщин доминировали концентрические модели ремоделирования ЛЖ независимо от типа поражения клапанов, в первую очередь, концентрическая гипертрофия (61,5% против 31,5% у мужчин в группах с изолированным поражением АК, 64,8% против 31,0% при сочетанном поражении клапанов, $p < 0,001$). У женщин достоверно большим в сравнении с мужчинами был индекс левого предсердия (2.3 (2.0; 2.5) против 2.1 (1.9; 2.4) см^2 , $p < 0,015$).

В результате исследования выявлены особенности распределения типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с КАК в зависимости от пола и наличия сопутствующей кальцификации КМК.

რეზიუმე

მიოკარდიუმის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების და რემოდელირების გენდერული თავისებურებანი პაციენტებში აორტის სარქველის კალციფიკაციით

ვ.ივანოვი, ე.იუზვიშინა, ო.ბარანოვა, ნ.შჩეპინა, ი.სავეიცკაია

ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ვინიცა, უკრაინა

სამეცნიერო ლიტერატურაში მონაცემები მარცხენა პარკუჭის რემოდელირების გენდერული თავისებურებების შესახებ აორტის სარქველის კალციფიკაციის დროს ძალიან მცირეა.

კვლევის მიზანს შეადგენდა მარცხენა პარკუჭის სტრუქტურულ-ფუნქციური ცვლილებების და რემოდელირების გენდერული თავისებურებების შეფასება პაციენტებში აორტის სარქველის კალციფიკაციით, სარქველის დაზიანების ტიპზე დამოკიდებულებით.

გამოკვლეულია 293 პაციენტი, მათგან - 131 მამაკაცი ტრანსთორაკული ექოკარდიოსკოპიის ჩატარებისას გამოვლენილი აორტის სარქველის კალციფიკაციით აორტის სტენოზის გარეშე და 76 პაციენტი, მათგან - 50 მამაკაცი, აორტის სარქველის კალციფიკაციის გარეშე.

მამაკაცებს, ქალებთან შედარებით, ჰქონდათ მარცხენა პარკუჭის ნორმალური გეომეტრიის რეგისტრაციის უფრო მაღალი სიხშირე (15,7% versus 4,4% აორტის სარქველის იზოლირებული დაზიანების დროს და 11,9% versus 2,8% აორტის სარქველის და მიტრალური სარქველის ხერვლის შერწყმული დაზიანების დროს, $p < 0,052$). პათოლოგიურ მოდელთა შორის კი უფრო ხშირად რეგისტრირდებოდა მარცხენა პარკუჭის ექსცენტრული ჰიპერტროფია, განსაკუთრებით - აორტის სარქველის და მიტრალური სარქველის ხერვლის შერწყმული დაზიანების დროს (38,1% versus 15,5% ქალებში აორტის სარქველის და მიტრალური სარქველის ხერვლების შერწყმული დაზიანების დროს, versus მამაკაცებში - 20,2% აორტის სარქველის იზოლირებული დაზიანების დროს, $p < 0,029$).

სარქველების შერწყმული დაზიანების დროს მამაკაცებს აღენიშნებოდათ მარცხენა პარკუჭის უფრო დაბალი სისტოლური მანევრებლები (განდევნის ფრაქცია 54.0 (48.0; 65.0) versus 66.0 (60.0; 71.0)%) ქალებში აორტის სარქველის და მიტრალური სარქველის ხერვლების შერწყმული დაზიანების დროს; 63.0 (55.0; 70.0)% მამაკაცებში აორტის სარქველის იზოლირებული დაზიანებით $p < 0,022$), მარჯვენა პარკუჭის უფრო დიდი ზომა (მარჯვენა პარკუჭის ინდექსი 1.3 (1.2; 1.5) versus 1.2 (1.1; 1.4) სმ^2 ქალებში აორტის სარქველის და მიტრალური სარქველის ხერვლების შერწყმული დაზიანების დროს versus 1.2 (1.1; 1.4) სმ^2 მამაკაცებში აორტის სარქველის იზოლირებული დაზიანების დროს $p < 0,036$) და ტრიკუსპიდური რეგურგიტაციის რეგისტრაციის უფრო მაღალი სიხშირე (76,2% versus 56,3% ქალებში აორტის სარქველის და მიტრალური სარქველის ხერვლების შერწყმული დაზიანების დროს და versus 58,4% მამაკაცებში აორტის სარქველის იზოლირებული დაზიანებით, $p < 0,029$). ქალებს აორტის სარქველის კალციფიკაციით ჰქონდათ სისხლის დინების სინქარის უფრო მაღალი მანევრებლები (1.5 (1.4; 1.7) versus 1.4 (1.2; 1.6) მ/წმ მამაკაცებში $p < 0,0001$). ქალებში, სარქველის დაზიანების ტიპისაგან დამოუკიდებლად, სჭარბობდა მარცხენა პარკუჭის რემოდელირების კონცენტრული მოდელი, პირველ რიგში - კონცენტრული ჰიპერტროფია (61,5% versus 31,5% მამაკაცებში აორტის სარქველის იზოლირებული დაზიანებით; 64,8% versus 31,0% მამაკაცებში სარქველების შერწყმული დაზიანებით, $p < 0,001$). ასევე, ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით, სარწმუნოდ მეტია მარცხენა წინაგულის ინდექსი (2.3 (2.0; 2.5) versus 2.1 (1.9; 2.4) სმ^2 , $p < 0,015$).

კვლევის შედეგად გამოვლენილია მარცხენა პარკუჭის რემოდელირების ტიპების განაწილება პაციენტებში აორტის სარქველის კალციფიკაციით მათი სქესისა და მიტრალური ხერვლის თანმხლები კალციფიკაციის არსებობისგან დამოკიდებულებით.

PECULIARITIES OF MIR-146A AND MIR-155 EXPRESSION IN PATIENTS WITH ALLERGOPATHY IN COMBINATION WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN LATENT AND ACTIVE PHASES

¹Zubchenko S., ²Maruniak S., ^{3,4}Yuriev S., ²Sharikadze O.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv;

³Functional an family clinic "FxMed"; ⁴O.O. Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Epstein-Barr virus (EBV) is referred to human gamma herpes viruses, associated with different pathological conditions, including malignant tumors. In the body, the virus is in lytic (active) and latent phases [4]. Latent condition of the virus is due to several proteins of LMP1-6 latency. Latent membranous protein-1 (LMP1) is functional homologue of the family of TNF receptors, which activates nuclear factor kappaB (NF-kappaB) [6]. It has been confirmed that via NF-kappaB activation, EBV initiates impairment microRNA expression in the cells, which participate in regulation of immune system function, thus, this herpes virus avoids immune surveillance [20].

Importantly, among the various miRs playing a possible role in the control of the immune response, miR-146 (miR-146a and miR-146b) and miR-155 emerged as key regulators of the immune system; a deregulated expression of these miRNAs is also involved in development of some cancers [15,17]. MiR-146 and miR-155 are conserved in their sequence in the evolution of vertebrate species, but do not show sequence similarity. These miRs arise from different genetic loci and are generated via different routes of RNA processing: miR-146a from a pre-mRNA; miR-146b from an mRNA intron; miR-155 from an axon of a long non-coding RNA. Both miR-146a and miR-155 are particularly responsive to many inflammatory stimuli, as those induced by some cytokines (TNF α , IL-1 β , type I and type II interferons (IFNs) or RANKL) or to Toll-like receptor (TLR) ligand in various cell types, and particularly in monocytes/macrophages [7,10]. Both of these miRs target and repress several TLR4 effectors, such as TNF α , PU.1, SHIP1, SOCS1 (miR-155), TNFR-associated factor 6 (TRAF6), IRAK1, IRAK2, IRF3 and IRF5 (miR-146a).

Finally, the expression of both of these miRNAs has been associated with various pathological conditions, characterized by chronic autoimmune inflammation, they can also play a role in the formation of anti-infectious protection and allergic processes [1].

Thus, the study of microRNA expression under conditions of EBV persistence in the human body is urgent due to pathogenic influence on the formation of different pathological conditions, including allergopathy.

The aim of our research was to assess the levels of miR-146a and miR-155 expression in patients with allergopathy in combination with active and latent phases of EBV infection.

Materials and methods. In general, 228 patients were monitored, who visited a doctor in 2017-2018 years and were diagnosed bronchial asthma (BA) and / or allergic rhinitis (AR), sensitization to pollen allergens. Among them, 46 individuals with allergopathy and chronic EBV infection in active and latent phases, aged 18-59 years, were included in investigated group – 63% of females (29 individuals), 37% of males (17 individuals).

Patients underwent clinical, general laboratory, instrumental, specific allergological, molecular and genetic investigations, cytological analysis of a smear from nasal mucosa. Skin prick tests (SPT) were performed with allergen extracts (Diater, Spain). Assessment of functional condition of the lungs was performed

based on spirometry (Vitalograf ALPHA № AL011734, Germany). Clinical diagnosis of AR and / or BA was made by the criteria ARIA (2016), GINA (2016-2017).

To determine total and specific IgE (sIgE) to allergens and specific antibodies to EBV (EBNA-IgG, EBV-VCA-IgG), ELISA method was applied, using test system "Euroimmun" (Germany) following manufacturer's instructions. Detection of DNA EBV in the blood, saliva and mucosa of the posterior pharyngeal wall was performed by the method of polymerase chain reaction (PCR) on diagnostic preparations "AmpliSens" (RF) using "Rotor Gene 6000" (Corbett Research, Australia).

Determination of miR-146a and miR-155 expression in serum samples was performed as follows: total RNA was isolated using mirVana™PARIS™ (Ambion, USA); miRNAs were detected by the method of reverse transcription and PCR in real time. Reverse transcription was performed using a set High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, USA), specific primers for each miRNAs and 10 ng of total RNA. Quantitative PCR in real time was performed using TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, USA): U6 snRNA (as endogenous control). Temperature range: initial denaturation 95°C - 10 minutes; 45 cycles at 95°C - 15 seconds and 60°C - 60 seconds. The level of miRNA was calculated by the formula ($2^{-\Delta\Delta Ct} \cdot 100$), normalized to U6 snRNA and presented in conditional units (CU). Amplification was performed on 7500 Fast Real-time PCR (Applied Biosystems, USA). The obtained findings were analyzed by means of software 7500 Fast Real-time PCR and presented as a chart (Fig. 1).

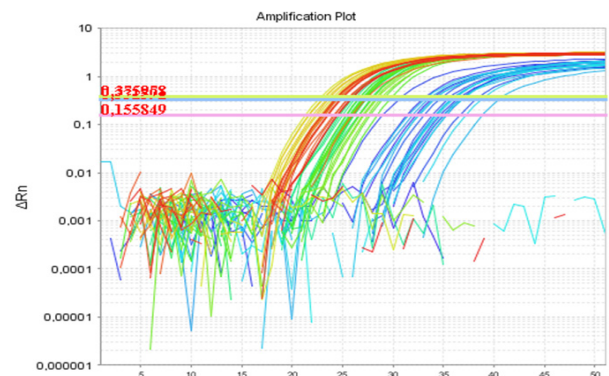


Fig. 1. A chart of increase in fluorescence intensity due to PCR in real time

The results of investigation were analyzed using statistic set IBM SPSS Statistics v.21. A set Microsoft Excel was used for primary analysis and drawing of charts. Reliability of difference between samples was assessed by Student t-criterion, the differences were considered reliable at $p < 0.05$. All qualitative indices are presented as $\bar{x} \pm SD$, where \bar{x} – is mean arithmetic, SD – mean square deviation.

The research was conducted according to the 7th amendment to the principles of Declaration of Helsinki involving human rights (2013) and respective laws of Ukraine.

Control group included 20 healthy individuals of corresponding gender and age.

Based on conducted clinical, general laboratory, instrumental, specific allergological, molecular and genetic investigations, 46 patients were selected for research. They were divided into two groups: first group – 27 individuals with allergopathy in combination with chronic EBV infection (PCR “+” saliva and/or mucosa) and second group – 19 individuals with allergopathy and latent phase of EBV infection, detected based on the presence of specific EBNA-IgG⁺ and EBV-VCA-IgG⁺ antibodies and negative data of PCR. It should be mentioned that chosen groups included patients only with mono EBV infection in latent or active phases of chronic persistence of the virus, besides, no patients with EBV replication in the blood were found.

Anamnestic clinical and laboratory analysis of the data showed that in the group of patients with active phase of chronic persistence of EBV, symptoms of atopic dermatitis at exacerbation stage, pollinosis with polysensitization were most common. However, pollinosis with airway obstruction syndrome in anamnesis, presence of eosinophilia in the blood and nasal cytogram were more often observed in patients with latent phase of chronic persistence of EBV. High level of total IgE (≥100.0 IU/ml) was detected in 18 (66.7%) individuals of the first group (mean value – 271±9.20 IU/ml) and 12 (63.2%) individuals of the second group (mean value – 202±5.40 IU/ml).

A comparative analysis of the levels of miR-146a and miR-155 expression in both groups of patients and control group was conducted, the results of which are presented in Table 1.

As it is seen from table 1, in patients of both groups with allergopathy in combination with chronic EBV infection both in active and in latent phases, reliably higher levels of expression of anti-inflammatory miR-146a by 19.3% (p=0.015) and by 9.1% (p=0.034) were observed compared with control group. Although the level of miR-146a in a group of patients with active phase of EBV infection was by 1.1 times higher than in the second group of individuals, but no reliable difference was observed (p>0.05) (Fig. 2).

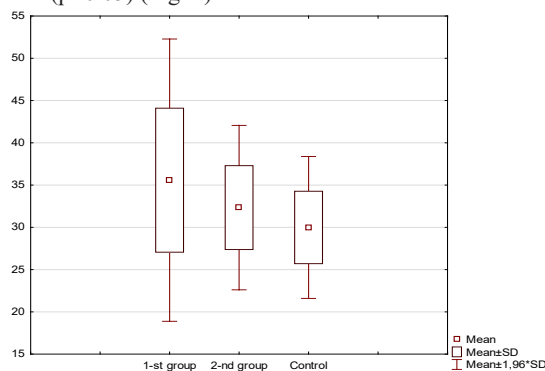


Fig. 2. Levels of miR-146a expression in investigated groups

Table. The levels of miR-146a and miR-155 expression in patients of investigated groups

microRNA	1 group	2 group	Control
miR-146a	35.7±4.2 ¹	32.9±3.9 ²	29.9±4.2
miR-155	47.9±4.7 ³	40.7±1.1	38.3±3.0

¹ – p=0.015 – compared between 1st group and control; ² – p=0.034 – compared between 2nd group and control;

³ – p=0.006 – compared between 1st group and control

Concerning the level of miR-155 expression, in patients with allergopathy and active phase of EBV infection, expression of this microRNA was reliably higher by 25.1% (p=0.006) compared with control group. At the same time, no reliable differences were revealed between miR-155 levels in patients of the second and control groups. Similar to the case of miR-146a, the level of miR-155 expression was by 1.8 times higher in patients with active phase of EBV infection, than in the second group (p>0.05), (Fig. 3).

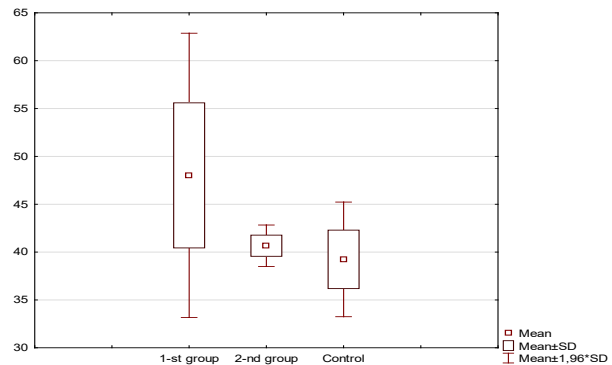


Fig. 3. Levels of miR-155 expression in investigated groups

Thus, we detected activation of expression of both investigated miRs in patients with allergopathy and chronic EBV infection; however, if the level of miR-146a was higher in active and latent phases of EBV persistence compared with control, reliable increase in miR-155 expression was observed only in patients with active phase of EBV persistence compared with control group of individuals.

Considering comparison between investigated groups of patients with allergopathy in combination with EBV infection, though the levels of miR-146a and miR-155 were higher in active phase of EBV infection compared with latent phase, but there was no reliable difference.

Epstein-Barr virus, having entered the body, induces expression of different cell miRNAs, in particular miR-155, miR-21 or miR-146a [12]. In EBV-transformed cell lines, the virus turns off expression of its lytic gene and expresses only limited set of “latent genes”. For example, most cells, infected with EBV, are in latent regimen of III type and express six nuclear antigens (EBNA1-6), three membrane-associated proteins (LMP1, LMP2A, LMP2B) and non-coding EBER-1 and EBER-2 RNA. LMP1 is the basic transforming protein of the virus, which acts as constitutively activated receptor of the family of TNF-receptors and activates expression of genes in different ways [2].

In the research of N. Mutsch and co-authors, it was proved that encoded EBV oncoprotein LMP1 stimulates expression of miR-146a via NFκB-dependent route [11]. The authors assumed that induction of miR-146a plays a role in maintenance of chronic persistence of EBV in the human body by modulation of congenital immune responses to virus-infected cells of the host. It was revealed in the paper that stimulation of miR-155 expression in EBV infection could be the result of activity of other than LMP1 viral gene products.

Cytotoxic cells of acquired immunity CD8⁺ lymphocytes are known to play a key role in viral infection. Expression of miR-146a significantly increases in CD8⁺ lymphocytes after viral infections, as it is observed in patients with chronic hepatitis B: in these patients, the levels of miR-146a in CD8⁺ cells correlated with the parameters of necrotic inflammation [18]. Stat1 is an important target of miR-146a in these cells, and its targeting decreases production of antiviral cytokines and promotes viral infection. Blockage of *in vitro* miR-146a in CD8⁺ T-lymphocytes considerably increased virus-specific activity of T-cells. These observations support the role of miR-146a as a negative regulator of IFN route in T-cells.

However, investigations performed on miR-155-deficient mice showed that optimal expression of miR-155 is necessary for effector CD8⁺ T-cell responses to viral infection and cancer [5]. On the other hand, excessive expression of miR-155 intensified antiviral, as well as anti-tumor CD8⁺ T-cell response *in vivo* [3].

Having analyzed data of scientific literature, we attempted to explain the results of our investigation. In particular, production of anti-inflammatory miR146 increases in EBV infection in latent phase due to viral expression of LMP1, which allows herpes virus of this type avoiding immune surveillance. Although in latent phase of EBV we observed elevation of miR-155 levels, but reliable changes compared with control group were absent. On the one hand, it could indicate activation of inborn anti-infectious cell mechanisms (due to miR-155 stimulation of pro-inflammatory cytokines), and on the other hand, prevailing expression of pro-inflammatory miR146a to avoid immune surveillance. Thus, in our opinion, immune tolerance of EBV in latent phase forms due to increase in miR146a expression in response to viral LMP1. Whereas, in active phase of EBV infection, in the presence of copies of viral DNA in biological media, significant activation of inflammatory humoral immune response occurs, in which increased expression of miR146a is not able to provide tolerance to virus. It is observed in the results of investigation: a reliable increase in pro-inflammatory miR146a in combination with a reliable increase in pro-inflammatory miR155.

Concerning allergy and miR-155, scientists received speculative data in their investigations. In particular, in early works, conducted by Malmhäll et al., it was reported that in miR-155-deficient mice, the level of eosinophils and secretion of mucus in the lungs, experimentally stimulated with allergen, was reduced. Th2 cells and cytokines with anti-inflammatory activity (IL-4, IL-5 i IL-13) were also reduced, which indicated disturbance of Th2 activation [9]. This result was interesting, since it contradicted prior investigation of Rodriguez et al. [13], where it was stated that the absence of miR-155 expression promoted polarization and activation of Th2. Malmhäll et al. explained this discrepancy by different cell lines, which were used in investigations [9]. Group Rodriguez et al. isolated CD4⁺ T-cells in miR-155-deficient mice, which were polarized in Th2 cells *in vitro*, whereas Malmhäll et al. collected Th2 samples from allergen-infected mice with impairment of antigen presentation in dendrite cells (DC), which could affect ascending responses of Th2 lymphocytes. This discrepancy was later partially confirmed by group Okoye et al., who concluded that miR-155 and miR-146a play the opposite roles in regulation of immunity, initiated by Th2 cells (allergic and helminthic immunity) [16]. Finally, scientists stated that the absence of miR-155 stimulates differentiation of Th2 cells via IL-4, but inhibits DC-induced differentiation of Th2 concerning allergy. Accuracy of conclusions

is confirmed, because in experimental BA, miR-155-deficient mice showed distinct weakening of bronchial hyperresponsiveness, which is one of the dominating signs of asthma [19]. Both mucus production and inflammatory cells, in particular, eosinophils, induced by asthma, were considerably decreased in the lungs of miR-155-deficient mice compared with wild mice [9].

Recently, a new mechanism has been suggested, in which miR-155 acts as a key positive regulator in allergen-induced inflammation of the airways via inborn lymphoid cells of type 2 (ILC2s, previously known as natural helpers) and IL-33 [14]. ILC2s is the type of cytokines, produced by the cells in mucosa of the airways. Activation of ILC2s promotes allergic inflammation of the lungs [19]. MiR-155-deficient mice demonstrated decrease in IL-33-mediated allergic inflammation and increase in ILC2s [14]. Along with asthma, effect of miR-155 on allergy was also detected in atopic dermatitis. Compared with healthy individuals, miR-155 was hyperexpressed in patients with skin lesions in atopic dermatitis. In addition, hyperexpression of miR-155 was detected in several lines of immune cells, including T-cells, DC, fibroblasts and mast cells [8].

According to the results of our investigation, increase in miR-155 levels in patients of the first group was associated with frequent manifestations of atopic dermatitis, pollinosis and sensitization. Besides, the highest levels of miR-155 were detected in patients with severe form of atopic dermatitis at exacerbation stage and hyper IgE-syndrome.

Higher levels of miR-155 were also detected in patients of the second group, though without a reliable difference from control group, besides, patients of the second group were characterized by the presence of pollen allergy with airway obstruction syndrome in anamnesis, eosinophilia in the blood and nasal cytogram. In our opinion, imbalance between miR-155 and miR-146a, which EBV “created” to provide latency phases, promoted chronicity of allergic inflammatory process. Our conclusion confirmed data of Okoye and colleagues about antagonistic role of miR-155 and miR-146a in regulation of immune response, directed by Th2 [16].

Analyzing the results of our research, we can conclude that chronic EBV-infection in patients with allergopathy has different influence on miR-155 and miR-146a levels depending on the phase of viral persistence. In latent phase, EBV uses own mechanisms of latency to avoid immune response, which is characterized by increased synthesis of miR-155 and miR-146a compared with control group; however, the opposite vector of changes of these miRs with antagonistic properties is observed compared with active phase. In active phase of EBV infection, this direction of changes only intensified, especially in case with miR-155 and was associated with severe manifestations of allergopathy. Increase in miR-155 expression initiated insufficiently effective antiviral response both of cell-mediated and humoral immunity, intensified cell-mediated inflammation, acting together with miR-146a.

REFERENCES

1. Boldin M.P., Taganov K.D., Rao D.S., Yang L., Zhao J.L., Kalwani M., Garcia-Flores Y., Luong M., Devrekanli A., Xu J., Sun G., Tay J., Linsley P.S., Baltimore D. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(6):1189-201.
2. Callegari S., Gastaldello S., Faridani O.R., Masucci M.G. Epstein–barr virus encoded microRNAs target sumo-regulated cellular functions. *FEBS J*. 2014;281:4935–50Dudda J.C., Sa-

laun B., Ji Y., Palmer D.C., et al. MicroRNA-155 is required for effector CD8+ T cell responses to virus infection and cancer. *Immunity*. 2013;38(4):742–53.

3. Esau D. Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. *Virology: research and treatment*. 2017;8:11781.

4. Gracias D.T., Stelekati E., Hope J. L., Boesteanu A.C., Doering T.A., Norton J., Mueller Y.M., Fraietta J.A., Wherry E.J., Turner, M., et al. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nature immunology*. 2013;14(6):593–602.

5. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *Journal of oral microbiology*. 2013;5:10.

6. Labbaye C., Testa U. The emerging role of MIR-146A in the control of hematopoiesis, immune function and cancer. *Journal of hematology and oncology*. 2012;5:13.

7. Malmhall C., Alawieh S., Lu Y., Sjostrand M., Bossios A., Eldh M., Radinger M. MicroRNA-155 is essential for Th2-mediated allergen-induced eosinophilic inflammation in the lung. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133:1429–38.

8. Mashima R. Physiological roles of miR-155. *Immunology*. 2015;145(3):323-33.

9. Motsch N., Pfuhl T., Mrazek J., Barth S., Grässer F.A. Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 (LMP1) induces the expression of the cellular microRNA miR-146a. *RNA Biol.* 2007;4(3):131–7.

10. Riley K.J., Rabinowitz G.S., Yario T.A., Luna J.M., Darnell R.B., Steitz J.A. EBV and human microRNAs co-target oncogenic and apoptotic viral and human genes during latency. *The EMBO Journal* 2012;31(9):2207-21.

11. Rodriguez A., Vigorito E., Clare S., et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007;316:608–11.

12. O’Connell R., Kahn D., Gibson W., Round T., Schole R., Chaudhuri A., Kahn M., Rao D., Baltimore D. MicroRNA-155 promotes autoimmunity inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity*. 2010;33:607–19.

13. Okada H., Kohanbash G., Lotze M.T. MicroRNAs in immune regulation--opportunities for cancer immunotherapy. *The international journal of biochemistry and cell biology*. 2010;42(8):1256-61.

14. Okoye I.S., Czieso S., Ktistaki E., et al. Transcriptomics identified a critical role for Th2 cell-intrinsic miR-155 in mediating allergy and antihelminth immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:E3081–E3090.

15. Paladini L., Fabris L., Bottai G., Raschioni C., Calin, G. A., Santarpia L. Targeting microRNAs as key modulators of tumor immune response. *Journal of experimental and clinical cancer research: CR*. 2016;35:103.

16. Wang S., Zhang X., Ju Y., Zhao B., Yan X., Hu J., Shi L., Yang L., Ma Z., Chen L., et al. MicroRNA-146a feedback suppresses T cell immune function by targeting Stat1 in patients with chronic hepatitis B. *J. Immunol.* 2013;191:293–301.

17. Zech A., Ayata C.K., Pankratz F., Meyer A., Baudiss K., Cicko S., Yegutkin G.G., Grundmann S., Idzko M. MicroRNA-155 modulates P2R signaling and Th2 priming of dendritic cells during allergic airway inflammation in mice. *Allergy*. 2015;70:1121–29.

18. Zubchenko S.O., Maruniak S.R. Effects of herpesvirus infections on formation of allergy pathology. *East European Scientific Journal*. 2016;1(10):15-20.

SUMMARY

PECULIARITIES OF MIR-146A AND MIR-155 EXPRESSION IN PATIENTS WITH ALLERGOPATHY IN COMBINATION WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN LATENT AND ACTIVE PHASES

¹Zubchenko S., ²Maruniak S., ^{3,4}Yuriev S., ³Sharikadze O.

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv; ²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv; ³Functional family clinic “FxMed”; ⁴O.O. Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine

Epstein-Barr virus (EBV) is referred to the viruses with life-long persistence in the human body in active and latent phases. EBV initiates impairment of expression of cell microRNA, which participates in the regulation of immune system function and can be related to different pathological conditions, including allergopathy.

Aim - to assess the levels of miR-146a and miR-155 expression in patients with allergopathy in combination with active and latent phases of EBV infection.

Clinical, general laboratory, cytological, instrumental, specific allergological, molecular-genetic investigations were performed. Based on these investigations, patients were divided into two groups: 1st group (27 individuals) with allergopathy and active phase of chronic EBV-infection, 2nd group (19 individuals) with allergopathy and latent phase of EBV infection. Control group included 20 healthy individuals.

Higher ($p > 0.05$) levels of miR-146a expression were detected in patients of both groups compared with control group. Expression of miR-155 was higher ($p > 0.05$) only in patients of the 1st group compared with control. No significant difference was noticed between investigated groups.

In latent phase, EBV uses own mechanisms of latency to avoid immune surveillance, which are manifested by increase in miR-155 and miR-146a expression. In active phase, this vector of changes intensified and was associated with acute manifestations of allergopathy.

Keywords: chronic Epstein-Barr virus infection, miR-155, miR-146a, allergopathy.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ MIR-146A И MIR-155 У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЛАТЕНТНОЙ И АКТИВНОЙ ФАЗАХ

¹Зубченко С.А., ²Маруняк С.Р., ³Юрьев С.Д., ²Шарикадзе Е.В.

¹Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого; ²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; ³Украинская школа молекулярной аллергологии и иммунологии, Киев, Украина

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) относится к вирусам с пожизненной персистенцией в организме человека в активной

или латентной фазы. EBV инициирует нарушение экспрессии клеточных микроРНК, которые участвуют в регуляции функций иммунной системы и связаны с различными патологическими состояниями, в т.ч. с аллергопатологией.

Цель исследования является оценка уровня экспрессии miR-146a и miR-155 у пациентов с аллергопатологией на фоне активной и латентной фазы EBV-инфекции.

Проведены клинические, общие лабораторные, цитологические, инструментальные, специальные аллергологические, молекулярно-генетические исследования. На основании полученных данных, пациенты разделены на две группы: I группа (n=27) с аллергопатологией и активной фазой хронической EBV-инфекции, II группа (n=19) с ал-

лергопатологией и латентной фазой EBV-инфекции. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

У пациентов обеих групп выявлено увеличение ($p<0,05$) уровней экспрессии miR-146a в сравнении с контрольной группой. Экспрессия miR-155 была выше ($p<0,05$) только у пациентов I группы в сравнении с контролем. Между исследуемыми группами достоверной разницы не выявлено.

В латентной фазе EBV использует собственные механизмы латенции для избежания иммунного надзора, который проявляется в увеличении экспрессии miR-155 и miR-146a. В активной фазе этот вектор изменений усиливается и ассоциируется с острыми проявлениями аллергопатологии.

რეზიუმე

MIR-146A-ის და MIR-155-ის ექსპრესიის თავისებურებანი პაციენტებში ალერგოპათოლოგიით ეპმტენი-ბარის ქრონიკული ვირუსული ინფექციის ფონზე ლატენტურ და აქტიურ ფაზებში

¹ს.ზუბენკო, ²ს.მარუნიაკი, ³ს.იურიევი, ²ე.შარიქაძე

¹დ.გალიციის სახ. ღვთის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;

²პ.შუპიკის სახ. დიპლომისშემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი;

³საოჯახო კლინიკა "FxMed"; ⁴ო. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

ეპმტენი-ბარის ვირუსი (EBV) მიეკუთვნება ადამიანის ორგანიზმში მთელი სიცოცხლის განმავლობაში ლატენტურ ან აქტიურ ფაზებში პერსისტირებულ ვირუსებს. EBV იწვევს იმ უჯრედული მიკრორნმ-ის ექსპრესიის დარღვევებს, რომელიც მონაწილეობს იმუნური სისტემის ფუნქციის რეგულაციაში და სხვადასხვა პათოლოგიურ მდგომარეობასთან, მათ შორის – ალერგოპათოლოგიასთან არის დაკავშირებული.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა MIR-146A-ის და MIR-155-ის ექსპრესიის დონეების შეფასება პაციენტებში ალერგოპათოლოგიით EBV-ინფექციის აქტიურ და ლატენტურ ფაზების ფონზე.

ჩატარებულია კლინიკური, საერთო ლაბორატორიული, ციტოლოგიური, ინსტრუმენტული, სპეციალური ალერგოლოგიური და მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევები. მიღებული მონაცემების საფუძველზე პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი (n=27) - ალერგოპათოლოგიით ქრონიკული EBV-ინფექციის აქ-

ტიური ფაზის ფონზე; II ჯგუფი (n=19) - ალერგოპათოლოგიით ქრონიკული EBV-ინფექციის ლატენტური ფაზის ფონზე. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 20 ჯანმრთელმა პირმა.

ორივე ჯგუფის პაციენტებში გამოვლინდა MIR-146A-ის ექსპრესიის დონის მატება ($p<0,05$), საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. MIR-155-ის ექსპრესია უფრო მაღალი იყო ($p<0,05$) მხოლოდ I ჯგუფის პაციენტებში საკონტროლოსთან შედარებით. საკვლევე ჯგუფებს შორის სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა.

ეპმტენი-ბარის ვირუსი ლატენტურ ფაზაში იმუნური ზედამხედველობის თავიდან აცილებისათვის იყენებს ლატენციის საკუთარ მექანიზმებს, რომელიც ვლინდება MIR-146A-ის და MIR-155-ის ექსპრესიის გაზრდით. აქტიურ ფაზაში ცვლილებების ეს ვექტორი ძლიერდება და ასოცირდება ალერგოპათოლოგიის მწვავე გამოვლინებებთან.

PREDICTIVE VALUE OF SERUM IL-17A AND IP-10 FOR EVALUATION OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH HBV/HIV CO-INFECTION

¹Moroz L., ²Soni S., ¹Dudnyk V., ¹Zaichko N.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; ²Lewanika General Hospital, Zambia

HBV infection continues to be one of the main problems of contemporary hepatology, especially in sub-Saharan Africa where its prevalence 10.3% of the population [1]. HBV-infection continues to be the main etiological factor in the development of liver cirrhosis and HCC in the countries of this region. Fibrosis formation is a major process in a chronic hepatitis, especially in the chronic hepatitis B [2,13].

It was proven the influence of numerous viral and host factors, presence of concomitant pathology in the formation and terms of progression fibrotic changes in the liver tissue during HBV infection. In countries of sub-Saharan Africa, the most common cause of co-infection in patients with HBV is HIV. In recent years research studies have been indicated that in patients with HBV/HIV co-infection the progression of fi-

brotic changes in the liver occurs in five times faster than in case of mono-infection [14].

The process of fibrogenesis regulation in HBV-induced liver fibrosis has been insufficiently explored [12]. Despite the fact that many reports about the mechanisms of fibrosis point to the link between pro-inflammatory mediators such as IL-17 and liver damage, fibrosis, in one work, the inverse correlation between IL-17 and ARII in HIV positive patients was discovered.

A comprehensive understanding of the inflammatory events, and particularly the details of IL-17 signaling *in vivo*, could be beneficial in designing new therapeutic or preventive approaches to treat fibrosis [10]. In 2016 data of Macek Jilkova Z. et al. clearly showed that the frequency of intrahepatic IL-17⁺ lymphocytes (including T, NKT and NK cells) was independent on stage of liver fibrosis, and they observed no statistical differences in number of IL-17⁺ macrophages during progression of fibrosis. On the other hand, the number of IL-17⁺ neutrophils in fibrotic septa and portal areas strongly correlated with the stages of fibrosis, contributing significantly to total IL-17 production in liver tissue [8]. However, the results of El Sebarii H. M. et al. in 2018 showed that both serum IL-17 level and mRNA expression of IL-17 increased in patients with hepatocellular carcinoma compared with the cirrhosis and control groups [6]. Fabre T. et al. observed elevated levels of IL-17A in intrahepatic lymphocytes from patients with hepatitis and defined a role for the type 3 cytokines IL-17A in driving transforming growth factor- β (TGF- β)-dependent fibrosis [7]. Genetic variations in IL-17 gene may be associated with the development HBV infection. There were results revealed a statistically significant association between *IL-17A rs4711998* G allele and increased risk of HBV-cirrhosis risk. Subjects carrying the *IL-17A rs4711998* AG genotype were 1.75 times more likely to develop HBV-cirrhosis [15].

The scientific works about the influence of chemokine IP-10 on the processes of fibrogenesis, especially during the HBV infection, are absent at all. IP-10 attracts monocytes, lymphocytes and NK cells to liver tissues through interaction with its receptor CXCR3 expressed on target cells, so that many hepatocytes are destroyed and release quantities of ALT into the blood, which can not only achieve an effective antiviral response but also lead to tissue damage, thus contributing to progressive liver injury [11,16]. Zhao K. et al. [19] found that the baseline serum IP-10 level was positively correlated with clinical markers, such as ALT, AST, HBV DNA, and HBsAg levels. Moreover, serum IP-10 levels were positively correlated with the decrease in

HBsAg levels during the year-long course of antiviral therapy. However, no relationship was observed between serum IP-10 levels and ALT levels, AST levels, HBV DNA load or the decrease in HBeAg levels after antiviral therapy. Thus, IP-10 may be an important clinical marker in predicting the outcomes after specific treatment.

Aim - to improve the diagnostics of liver fibrosis in patients with HBV/HIV co-infection by determining the levels of IL-17 and IP-10 in the serum

Material and methods. We observed 53 patients with HBV-HIV co-infection, among them were 21 (34%) women and 32 (66%) men. The average age of them was (36,59 \pm 3,61) years. The comparison group included 41 patients with HBV mono-infection (25 men and 16 women, middle age - 32,71 \pm 2,87). All patients were inhabitants of the province (Western province) in Zambia, and were under outpatient observation and on inpatient treatment (Lewanika General Hospital). The diagnosis of HBV infection was confirmed by the detection of HBsAg and HIV infection by CMIA Architect Plus test system (Abbot, Singapore).

Control group consisted of healthy donors, residents of Western Zambia province. The group was represented by gender and age.

All patients of both groups underwent a puncture liver biopsy with HandCut 18G (MDL, Italy) needles and with further morphological examination of the obtained biopsies with the definition of the stage of fibrosis by METAVIR in the laboratory of the department of pathological anatomy of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine. The patients were divided into two groups by the degree of fibrosis: F1-2 (HBV-HIV - 26 and HBV - 18) and F3-4 (HBV-HIV - 27 and HBV - 23 individuals). The groups were representative by the sex, age, and duration of the disease. The levels of IP-10 (Interferon-gamma inducible Protein 10 kDa) and interleukin 17A (IL-17A) in serum were determined by ELISA using Human IP-10 ELISA Kit and Human IL-17A ELISA Kit (Diaclone, France) in accordance with the manufacturer's instructions in the Department of biochemistry in National Pirogov Memorial Medical University.

Statistical processing of the results was carried out by SPSS 12.0 for Windows [4,9].

Results and their discussions. According to our data, the serum level of IP-10 in the group of patients with HBV/HIV co-infection was in 8.35 times higher than in healthy people, and in 1.49 times higher than in the comparator group with HBV mono-infection.

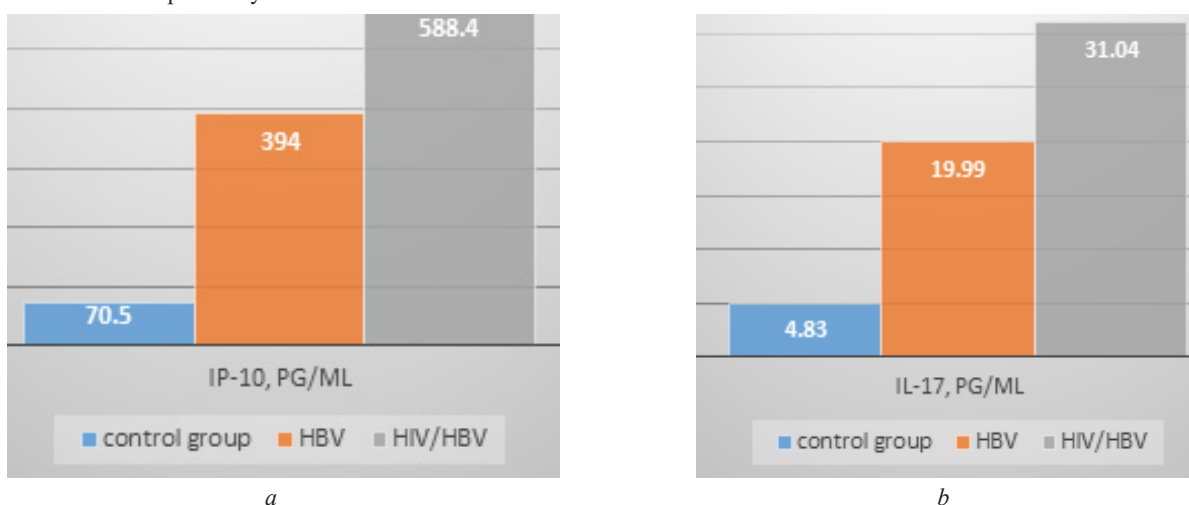


Fig. 1. IP-10 (a) and IL-17 (b) content in HBV, HIV/HBV- patients and control group responders (p<0,05)

A similar pattern was observed with regard to changes in the content of IL-17A in serum. This indicator in patients with co-infection was 6.43 times higher compared to healthy people in Zambia and 1.55 times higher than in patients with chronic hepatitis B disease (Fig. 1).

Our analysis of the content of IL-17 A in the blood serum of patients in the main group (coagulation of HBV at different stages of liver fibrosis) found that in the group of patients with co-infection in the presence of morphological signs of initial and moderate fibrosis (F1-F 2), the content of this indicator was 5,08 times higher than in healthy subjects. In patients with severe fibrosis and cirrhosis of the liver (F3-4), this difference was 7.77 times. We found an increase in the content of IL-17A in serum in 1,53 times with F3-F4 compared with F1- F2 respectively to the severity of fibrotic changes in the liver (Fig. 2).

In the group of patients with mono-infection with HBV, high levels of IL-17 A in serum were also observed in fibrotic changes from 3.94 times corresponding to F1-F2 fibrosis, to 7.14 times in patients with severe fibrosis and cirrhosis of the liver (F3-F4) compared to healthy people. The level of this indicator in the group of patients with F3-F4 stage increased by 1.35 times compared with the group of patients with signs of fibrosis of the liver, corresponding to F1-F2 stage.

According to our data, IL-17A level correlates with an increase in the degree of fibrosis ($p < 0.05$; $r = 0.52$).

We have established a significantly higher level of IL-17A in the blood serum of patients with HBV / HIV co-infection regardless of the degree of liver fibrosis. Thus, in the group of patients with co-infection and fibrotic changes in F1-F2, the content of blood serum IL-17A was 1.4 times higher than in the group of patients with monoinfection and similar changes in the liver tissue. In the presence of F3-F4 fibrosis, the content of IL-17A in blood serum in patients with HBV / HIV co-infection was 1.63 times higher compared to mono-infection (Fig. 2).

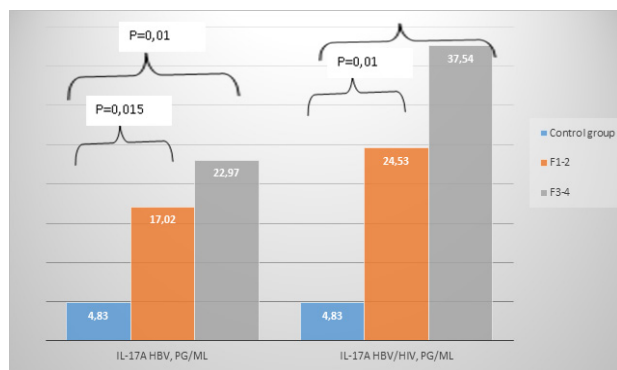


Fig. 2. Content of IL17A in patients with HBV and HBV / HIV with varying degrees of fibrosis

It has been shown that the content of IP-10 in serum also varied in groups of patients with varying degrees of fibrosis, regardless of whether they have mono- or co-infection. Thus, in patients with co-infection, in the presence of fibrotic changes in the liver tissue corresponding to F1-F2, the content of IP-10 in serum was 6.00 times higher than that of healthy subjects. In the group of patients with degree of fibrosis F3-F4 the content of IP-10 in serum exceeded this indicator in healthy people in 10,69 times. It was also found that the content of IP-10 in serum in patients with co-infection in fibrotic changes of F3-F4 was 1.78 times higher than in F1-F2 (Fig.3).

The increase in the content of serum IP-10 in patients with HBV mono-infection was insignificantly slower, which was 3.94 and 7.14 times higher in the presence of fibrotic changes in liver tissue of F1-F2 and F3-F4, respectively. The difference between the contents of IP-10 in serum in the presence of F3-F4 and F1-F2 fibrosis rates was 1.35 times.

We have found that the content of IP-10 in serum in patients with HBV / HIV co-infection was also higher than in patients with mono-infection regardless of the stage of liver fibrosis. In the presence of fibrosis F1-F2, the difference was 1.52 times, fibrosis F3-F4 - 1.50 times (Fig. 3).

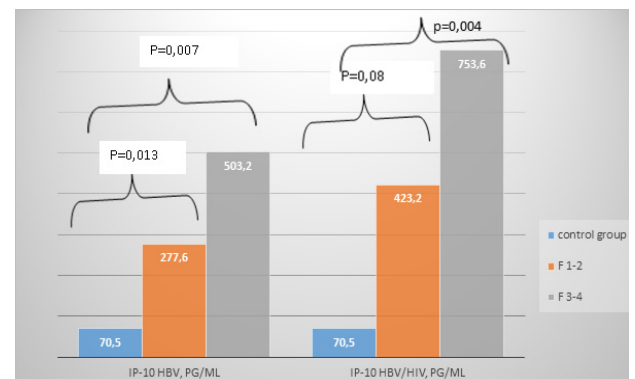


Fig. 3. The content of IP-10 in patients with HBV and HBV / HIV with varying degrees of fibrosis

A strong correlation was found between the content of IP-10 in serum and the degree of liver fibrosis ($p < 0.05$; $r = 0.60$).

The obtained data indicates the essential role (influence) of immunoregulatory cytokine IL-17A and chemokine IP-10 in the mechanisms of fibrosis formation in HBV mono-infection and HBV / HIV co-infection. The risk of F3-F4 liver fibrosis was increased with an increase in the content of IL-17A above 19.0 (OR=2.373; 95% CI 1.201-46.89) and the content of IP-10 above 400.0 in (OR=4.089; 95% CI 1.851 - 9.031). Most studies indicate that increased production of Th17, Th9, and Th2 cytokines in blood cells is associated with the severity (depth) of fibrotic changes in the liver tissue, regardless of the etiological factor, but a more significant increase in these parameters was observed in viral liver injuries [18]. For patients with B + C cirrhosis-class the growth of immunoregulatory cytokines IL-4, IL-15, IL-17 and some chemokines is ordinary. However, part of the experimental studies has shown that the content of IL-17 increases liver fibrosis in mice; but the co-expression of IL-17 and IL-22, on contrast, reduces fibrotic manifestations. Fibrosis [17]. The role and dynamics of the content of chemokine IP-10 in blood serum of patients with different stages of liver fibrosis with HBV mono-infection have not been studied. It is only established that liver fibrosis, measured by high APRI or FIB-4, was associated with an increase in the number of inflammatory mediators, including sICAM, sVCAM and IP-10 in women with chronic hepatitis C (HCV RNA +) [5].

HIV infection is known to accelerate the progression of HBV-induced liver fibrosis [14]. However, in a number of studies, it has been shown that the HBV-monoinfected group had the highest proportion of patients with enhanced liver fibrosis (≥ 13 kPa) measured with Fibroscan (18%) compared to the co-infected group and the higher content of IL-17, TGF- α and MMP-9 correlated with a lower degree of fibrosis in HIV-infected groups [3]. In our study, the chances of developing fibrosis 4 in the presence of concomitant HIV and elevating IL-17A levels

above 24.0 (OR=3.052; 95% CI 1.280 - 7.275) and in the presence of concomitant HIV and elevation of IP-10 above 600.0 (OR=5.283; 95% CI 2,085-13,386) were significantly higher.

The results of our studies are statistically substantiated by the role of IL-17A and IP-10 as markers of fibrotic changes in the liver affecting the progression of the disease to a greater extent in patients co-infected with HBV/HIV.

Conclusions.

The IP-10 and IL-17A levels in blood serum were observed increased at 8.35 and 6.43 times accordingly in patients with co-infection HBV/HIV.

The strong correlation was found between the content of IP-10 ($p < 0,05$; $r = 0,60$), IL-17A ($p < 0,05$; $r = 0,52$) and degree of fibrosis of the liver in patients with HBV/HIV co-infection

There is an increasing of IP-10 in blood serum in patients with co-infection HBV/HIV in 6,00 - 10,69 times, and the increasing of IL-17A in blood serum in 5.08-7.77 accordingly to the liver fibrosis degree progression.

There is a risk of developing F3-F4 liver fibrosis in patients with HBV/HIV co-infection due to increasing of IL-17A level ≥ 19.0 (OR = 2,373; 95% CI 1.201 - 4.689) and IP-10 level ≥ 400.0 in (OR = 4.089; 95% CI 1.851 - 9.031).

REFERENCES

1. Мороз Л.В., Соні С.С. Поширеність HIV, HBV, HCV інфекцій серед здорових донорів західної провінції Замбії. Гепатологія 2018; 4(42): 38-44.
2. Мостовой Ю.М., Томашкевич Г.І., Демчук Г.В., Константинович Т.В., Распутіна Л.В., Довгань А.О., Вільцянук О.О. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії 2016: 688.
3. Cho H.J., Kim S.S., Nam J.S., Oh M.J., Kang D.R., Kim J.K., Lim S.G. Higher serum interleukin-17A levels as a potential biomarker for predicting early disease progression in patients with hepatitis B virus-associated advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Cytokine 2017; 95: 118-125.
4. Chowdhury S., Tiwari R.C., Ghosh S. Approaches for testing noninferiority in two-arm trials for risk ratio and odds ratio. Journal of biopharmaceutical statistics 2019; 1-21.
5. El Raziky M., Elsharkawy A., Said S. E., Abdelatty S., El Akel W., Tantawy O., Mabrouk M. IP-10 Serum Level in Chronic Hepatitis C Virus Patients: Relation to Fibrosis and Response to Combined Interferon/Ribavirin Therapy. Journal of Interferon & Cytokine Research 2015; 35(8): 649-653.
6. El Sebaili H.M., El-Hamid A.K.A., Elnour E.S.A., El-Azab G.I., El-Helbawy N.G., El-Naidany S.S. mRNA expression of interleukin-17 in viral hepatitis B and hepatocellular carcinoma patients. Menoufia Medical Journal 2018; 31(3): 753-61.
7. Fabre T., Molina M.F., Soucy G., Goulet J.P., Willems B., Villeneuve J.P., Shoukry N.H. Type 3 cytokines IL-17A and IL-22 drive TGF- β -dependent liver fibrosis. Science Immunology 2018; 3(28): 7754.
8. Macek Jilkova Z., Afzal S., Marche H., Decaens T., Sturm N., Jouvin-Marche E., Marche P.N. Progression of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis is associated with IL-17+ neutrophils. Liver International. 2016; 36(8): 1116-1124.
9. Pallant J., Manual S.S. A Step by Step Guide to Data Analysis using IBM SPSS, 6th. 2016.
10. Ramani K., Biswas P.S. Interleukin-17: Friend or foe in organ fibrosis. Cytokine. 2019.
11. Saady N., Shahin D., Zakaria S., Salam A.A., Houssen M.E. Serum Interferon- γ inducible protein-10: a possible play-

er in progression of Hepatitis B Virus related chronic liver diseases. International Journal 2015; 3(7): 602-611.

12. Seki E., Schwabe R.F. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways. Hepatology 2015; 61(3): 1066-1079.

13. Shahera U., Munshi S., Jahan M., Nessa A., Alam S., Tabassum S. IP-10, p53, and Foxp3 Expression in Hepatocytes of Chronic Hepatitis B Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology 2016; 6(2): 149.

14. Wandeler G., Mulenga L., Vinikoor M.J., Kovari H., Battegay M., Calmy A., Sinkala E. Liver fibrosis in treatment-naive HIV-infected and HIV/HBV co-infected patients: Zambia and Switzerland compared. International Journal of Infectious Diseases 2016; 51: 97-102.

15. Wang J., Liu Y., Xie L., Li S., Qin X. Association of IL-17A and IL-17F gene polymorphisms with chronic hepatitis B and hepatitis B virus-related liver cirrhosis in a Chinese population: a case-control study. Clinics And Research In Hepatology And Gastroenterology 2016; 40(3): 288-296.

16. Willems S.B., Jansen L.D., de Niet, A., Sinnige M.J., Takkenberg R.B., Verheij J., Reesink H.W. Intrahepatic IP-10 mRNA and plasma IP-10 levels as response marker for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon and adefovir. Antiviral research 2016; 131:148-155.

17. Xi C., Jia Z., Xiaoli W., Na Z., He W., Hao J. New Aspect of Liver IL-17+ $\gamma\delta$ T Cells. Molecular Immunology 2019; 107: 41-43.

18. Yu X., Zheng Y., Deng Y., Li J., Guo R., Su M., Su Z. Serum interleukin (IL)-9 and IL-10, but not T-helper 9 (Th9) cells, are associated with survival of patients with acute-on-chronic hepatitis b liver failure. Medicine 2016; 95(16).

19. Zhao K., Yang T., Sun M., Zhang W., An Y., Chen G., Song W. IP-10 Expression in Patients with Chronic HBV Infection and Its Ability to Predict the Decrease in HBsAg Levels after Treatment with Entecavir. Molecules and Cells 2017; 40(6): 418.

SUMMARY

PREDICTIVE VALUE OF SERUM IL-17A AND IP-10 FOR EVALUATION OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION IN PATIENTS WITH HBV/HIV CO-INFECTION

¹Moroz L., ²Soni S., ¹Dudnyk V., ¹Zaichko N.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; ²Lewanika General Hospital, Zambia

The problem of HBV and HCV infections in addition to the HIV-infection in sub-Saharan African countries remains important due to the high prevalence and mortality after fast progressing fibrogenesis and development of hepatocellular carcinoma. Despite of the large number of investigations on diagnostics and prediction of the disease course, the exact role of the proinflammatory influence of IP-10 and IL-17A on the fibrogenesis during HIV/HBV-co-infection is still unknown. The aim of the study was to investigate IP-10 and IL-17A concentration in blood serum among HIV/HBV patients to consider their potential role in improvement of diagnostics of liver fibrosis progression. 53 HIV/HBV patients of Lewanika General Hospital (West Zambia) and 21 healthy blood donors were checked for serological markers, liver biopsy and IP-10, IL-17A in blood serum. The

obtained results were analyzed by statistical package SPSS 12.0. Mean IP-10 was 753,6 pg/ml among HIV/HBV co-infected patients with F3-4 and it was reliably higher than in F1-2 patients and healthy responders ($p=0,005$). This group had also higher level of IL-17A (37,54 pg/ml) than comparison groups ($p=0,032$). We found out strong correlation between increasing IP-10 ($r=0,6$), IL-17A ($r=0,52$) and fibrotic severity ($p<0,05$). High IP-10, IL-17A amount increases the risk of F3-4 formation in HIV/HBV patients.

Keywords: HIV/HBV-co-infection, interleukins, IP-10, IL-17A, liver fibrosis, West Zambia province.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ IL-17A И IP-10 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ HBV/HIV В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА

¹Мороз Л.В., ²Сони С.Ч., ¹Дудник В.М., ¹Зачко Н.В.

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина; ²Госпиталь Леваника, Замбия

Цель исследования - усовершенствовать диагностику фиброза печени у больных с коинфекцией HIV/HBV с помощью определения содержания IP-10 и IL-17A в сыворотке крови.

Под наблюдением находилось 53 пациента Lewanika General Hospital (Западная Замбия) с HIV/HBV-коинфекцией и 21 здоровых доноров крови (контрольная группа). Диагноз устанавливали, основываясь на результатах позитивных маркеров инфекции, биопсии печени. Проводили иммуно-ферментный анализ с идентификацией IP-10 и IL-17A в сыворотке крови. Полученные результаты оценивали с помощью пакета статистических программ SPSS v12.0.

У больных HIV/HBV с F3-4 содержание IP-10 составило 753,6 пг/мл, что достоверно выше, чем у больных с F1-2 и респондентов контрольной группы ($p=0,005$). Наряду с этим, у них отмечалось более высокое содержание IL-17A (37,54 пг/мл) ($p=0,032$). Установлена сильная корреляция

онная связь между возрастанием IP-10 ($r=0,6$) и IL-17A ($r=0,52$) и выраженностью фиброза печени ($p<0,05$).

Таким образом, следует заключить, что повышенное содержание IP-10 и IL-17A увеличивает шансы на развитие F3-4 у больных HIV/HBV.

რეზიუმე

IL-17A-ის და IP-10-ის შემცველობა HBV/HIV-კოინფექციით პაციენტების სისხლის შრატში, როგორც ფიბროზის განვითარების პრედიქტორი

¹ლ.მოროზი, ²ს.სონი, ¹ვ.დუდნიკი, ¹ნ.ზაჩკო

¹ვინიციის ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; ²ლევანიკა ჰოსპიტალი, ზამბია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ღვიძლის ფიბროზის დიაგნოსტიკის სრულყოფა სისხლის შრატში IL-17A-ის და IP-10-ის შემცველობის განსაზღვრის საშუალებით პაციენტებში HBV/HIV-კოინფექციით.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა Lewanika General Hospital-ის (სამხრეთ ზამბია) 53 პაციენტი HBV/HIV-კოინფექციით და 21 ჯანმრთელი დონორის სისხლი (საკონტროლო ჯგუფი). დიაგნოზი დგინდებოდა ინფექციის მარკერების დადებითი შედეგების და ღვიძლის ბიოფსიის საფუძველზე. ჩატარებულია იმუნოფერმენტული ანალიზი IL-17A-ის და IP-10-ის იდენტიფიკაციით სისხლის შრატში. მიღებული შედეგები შეფასებულია სტატისტიკური პროგრამით SPSS v12.0. პაციენტებში HBV/HIV-კოინფექციით და F3-4-ით IP-10-ის შემცველობამ შეადგინა 753,6 პგ/მლ, რაც სარწმუნოდ მეტია, ვიდრე პაციენტებში F1-2-ით და საკონტროლო ჯგუფის რესპოდენტებში ($p=0,005$). მათ, ასევე, აღენიშნებოდათ IL-17A-ს მეტი შემცველობა (37,54 პგ/მლ), შედარების ჯგუფებთან მიმართებით ($p=0,032$). დადგენილია მაღალი კორელაციური კავშირი IL-17A-ს ($r=0,52$) და IP-10-ის ($r=0,6$) მატებასა და ღვიძლის ფიბროზის გამოხატულებას შორის ($p<0,05$). IL-17A-ის და IP-10-ის მომატებული შემცველობა ზრდის F3-4-ის განვითარების ხარისხს პაციენტებში HBV/HIV-კოინფექციით.

MODERN ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ACUTE GASTROENTEROCOLITIS IN THE SOUTHERN UKRAINE

¹Kozishkurt O., ¹Babienko V., ¹Golubyatnikov M., ²Amvrosieva T., ¹Maksymenko Yu., ¹Savchuk A.

¹Odessa National Medical University, Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety, Ukraine;

²The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

The relevance of acute diarrhoeal infections (ADI) does not raise doubts, in view of heavy complications and outcomes at the children of early age [1,4,6,9]. Due to ADI, daily in the world about 4 thousand children, in developing countries, die under 2 years old; in economically developed countries a high incidence rate of this pathology is also registered [8,12,13]. Diarrhoeal disease is the second leading cause of death in children

under 5 years old – each year diarrhoea kills around 525,000 children under 5. According to data of WHO, up to 20-70% of all cases of diarrhea on the Earth it is caused by rotaviruses [8].

High level of modern laboratory diagnostics allows to detect up to 50% of possible virus causative agents of ADI, at the same time a significant part of etiological factors remain undetected [2,3,10,11]. According to modern data, the most common caus-

ative agents of viral gastroenteritis (GEC) include rota-, noro-, adeno-, entero-, astro-, boca-, and coronaviruses [2,9,15]. The study of the epidemic process of ADI, conducted in Baku, established the leading role of enterovirus infection (EVI) in the 0-2 age group [14]. Being no vaccine-preventable and characterized by the outbreak nature of the epidemic process with the development of severe clinical forms, EVI is a serious public health problem in almost all countries of the world, including post-Soviet states [6,13-15]. In many countries, outbreaks of ADI, associated with the use of meals that have not undergone heat treatment, as well as contact with water, which was used for recreational purposes, are diagnosed [5,7]. On the territory of Primorsky Krai, outbreaks of norovirus infection in organized groups of children and adolescents were described; in most cases, the source of infection were employees of the nutrition departments of children's preschool and other educational institutions, and the transfer factors were cooked meals that were not subjected to heat treatment [15].

Material and methods. The main materials were annual and monthly reports on infectious and parasitic incidence among the general and child population (f-1, f-2) for 2015-2017, provided by State Institution "Odesa Oblast Laboratory Center of State Ministry of Health of Ukraine" (SI "Odesa OLC SMHU") – 6 reports and 4,390 statistical cards (f-066 /o) of patients who were hospitalized with the diagnosis of ADI in Communal Institution "Odesa Municipal Clinical Infectious Hospital" (CI "Odesa MCIH") in 2015-2017 and left the hospital.

We conducted research of 228 fecal samples from adult patients who was hospitalized at CI «Odesa MCIH» with the diagnosis of ADI in June-August, 2016. The age of patients was from 19 to 88 years old. To determine the antigens of rota-, noro-, adeno-, astroviruses in fecal samples, chromatographic rapid tests of «PHARMACO Ltd» (Italy) were used. The results of the genotyping of the detected rotaviruses were carried out the virological laboratory of SI "Odesa OLC SMHU".

Results and their discussion. The etiological structure of ADI during 2015-2017 was analyzed. Comparative analysis of the age structure of sick persons was carried out. Tables 1 and 2 show the data on the number of registered cases of diseases and hospitalized patients at CI "Odesa MCIH" (which performs at the same time the function of the regional hospital, undertaking the main hospital loading).

During 2015-2017 in the Odessa region, there were 9 cases of typhoid fever, including 5 cases among adults, 4 among children (44,44%). In 2,015.2 cases of typhoid fever were registered, 1 of which was among children; in 2016 – 3 cases among adults; in 2017 – 4 cases, 3 of which were among children under 17 years old. Given the severity of the disease, the frequency of complications and the possible threat to the patient's life, all patients with typhoid fever were hospitalized and treated in an infectious hospital.

1,879 persons, including 1,062 adults (56,52%), 817 children (43,48%), were ill salmonellosis. Of these, 1,423 people were hospitalized (75,73% of the number of registered cases), including 770 adults (54,11%), 653 children (45,89%). During the study period, 71 children under 1 year old were diagnosed with salmonellosis (10.87% of the under 17 age group). On average, 354.0 cases of the disease were registered annually among adults, 256,67 of which were hospitalized (72,51%). Among children 272,33 cases were registered and 217,67 cases were hospitalized (79,93%). Thus, salmonellosis among adults was registered more often than among children, but with an statistical unreliable difference ($t=1,96$; $p=0,19$), with a high rate of hospitalization (72,51 and 79,93% of cases, respectively).

Over the study period, only 290 people of different ages got ill with dysentery, of which 135 were hospitalized (46,55%). Among children under 17 years old, 191 cases of dysentery were registered (65,86%), including 9 – under 1 year old; among adults, 99 cases (34,14%). Total of 86 children (45,03%) and 49 adults (49,50%) were hospitalized. On average, 33,0 cases of dysentery were registered annually among adults, 16,33 of which were hospitalized (49,49%); among children, 63,67 cases of dysentery were registered annually and 28,67 cases, respectively, were hospitalized (45,03%). Thus, dysentery was registered statistically valid more often among children ($t=4,82$; $p<0,05$), with a low rate of hospitalization among the compared groups.

During the study period, 10,890 people, including 8,473 children (77,80%) and 2,417 adults (22,20%), were registered GEC (including foodborne toxicoinfections and intoxication) with a detected bacterial causative agent. 4,275 people of different ages were hospitalized in total (39,26% of all registered cases) – 979 adults (8,99%) and 3,296 children (30,27%), including 1,035 children under 1-year-old (31,40% of all hospitalized children under 17 years old). Every year, 3,630,0 cases of the disease

Table 1. The proportion of hospitalized adults with ADI of arious etiologies

Disease	2015		2016		2017		M (2015-2017)	
	1	2 (%)	1	2 (%)	1	2 (%)	1	2 (%)
Typhoid fever	1	1 (100,0)	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)	1,67	1,67 (100,0)
Salmonellosis	233	133 (57,08)	552	421 (76,27)	277	216 (77,98)	354,0	256,67 (72,51)
Dysentery	31	3 (9,68)	44	23 (52,26)	24	23 (95,83)	33,0	16,33 (49,49)
GEC of established etiology	834	342 (41,01)	757	202 (26,68)	826	435 (52,66)	805,67	326,33 (40,50)
Rotavirus infection	4	2 (50,0)	10	9 (90,0)	3	3 (100,0)	5,67	4,67 (82,36)
GEC caused by unidentified path.	3,380	2,529 (74,82)	3,699	2,575 (69,61)	3760	3,333 (88,64)	3,613,0	2,812,3 (77,84)
The sum of cases of ADI	4,483	3,010 (67,14)	5,068	3,238 (63,69)	4,891	4,018 (82,15)	4,814,0	3,422,0 (71,08)

note: 1 – the number of registered cases, 2 – the number of hospitalized persons, the proportion, %

Table 2. The proportion of hospitalized children under 17 years old with ADI of various etiologies

Disease	2015		2016		2017		M (2015-2017)	
	1	2(%)	1	2 (%)	1	2 (%)	1	2 (%)
Typhoid fever	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)	3	3 (100,0)	1,33	1,33 (100,0)
Salmonellosis	190	134 (70,53)	387	320 (82,69)	240	199 (82,92)	272,33	217,67 (79,93)
Dysentery	61	9 (14,75)	86	41 (47,67)	44	36 (81,81)	63,67	28,67 (45,03)
GEC of established etiology	3,052	1,056 (34,60)	2,614	898 (34,35)	2,807	1,342 (47,81)	2,824,33	1,098,67 (38,90)
Rotavirus infection	787	662 (84,12)	628	444 (70,70)	771	667 (86,51)	728,67	591,0 (81,11)
GEC caused by unidentified pathogen	7,276	6,649 (91,38)	7,504	7,183 (95,72)	8,560	8,103 (94,66)	7,780,0	7,311,67 (93,98)
The sum of all cases of ADI	11,367	8,511 (74,87)	11,219	7,989 (71,21)	12,425	10,376 (83,51)	11,670,33	8,958,67 (76,77)

note: 1 – the number of registered cases, 2 – the number of hospitalized persons, the proportion, %

Table 3. The average age structure and the proportion of the children with ADI in 2015-2017

Group size on 01/01/2017	Age groups, %					
	0-1	1-4	5-10	11-14	15-17	Total
	27,244 (5,99)	117,549 (25,84)	137,623 (30,25)	110,173 (24,21)	62,369 (13,71)	454,958
The average number of registered cases of the disease (2015-2017), the proportion, %						
GEC of established etiology	649,00 (22,98)	1,572,00 (55,66)	405,33 (14,35)	143,67 (5,09)	54,33 (1,92)	2,824,33 (100)
GEC caused by unidentified pathogen	814,67 (10,47)	4,055,67 (52,13)	1,960,67 (25,20)	683,00 (8,78)	266,00 (3,42)	7,780,00 (100)
Rotavirus infection	94,33 (12,95)	518,67 (71,18)	102,67 (14,09)	13,00 (1,78)	0 (0)	728,67 (100)
The sum of all cases of ADI	1,558,00 (13,75)	6,146,34 (54,23)	2,468,67 (21,78)	839,67 (7,41)	320,33 (2,83)	11,333,00 (100)

were registered on average, of which 1,425,0 cases were hospitalized (39,26%).

Thus, GEC with the detected bacterial causative agent were registered mainly among children (77,80%) ($t=19,06$; $p<0,005$), but no more than one third of them were hospitalized, mostly they were children of younger age groups.

During the analyzed period, 2,203 people, including 17 adults (0,77%) and 2,186 children (99,23%), got rotavirus infection (RVI). Of the cases, 14 adults and 1,773 children (81,11%) were hospitalized, including children under 1 year old – 267 (15,02%), 1-4 year-old – 1,100 (62,02%), 5-10-year-old – 352 (19,88%), 11-14-year-old – 44 children (2,48%), 15-17 year-old – 10 (0,58%). Among the children's population, RVI was registered mainly in 1-4 year-old, the frequency of hospitalization in this age group was high.

During 2015-2017, 34,179 cases of GEC with an unidentified bacterial causative agent were registered, including 23,340 among children (68,29%) and 10,839 among adults (31,71%). 30,372 people of different ages were hospitalized (88,89% of the number of all registered cases), including 21,935 children (93,98% of the number of all registered cases of the group) and 8437 adults (77,84%). Every year, on average, 11,393 cases of the disease were registered, 10,124 of which were hospitalized (88,86%). Cases of GEC with an unidentified bacterial causative

agent were registered statistically valid more often among the child population ($t=13,12$; $p<0,01$), with a high frequency of hospitalization of children and adults.

49,453 cases of AGI were registered in total, including 35,011 among children (70,79%) and 14,442 among adults (29,20%). 37,132 people of different ages were hospitalized (75,09% of the registered cases), including 26,876 children (76,76% of the total number of registered cases of the group) and 10,266 adults (71,08%). 16,484,33 cases of this group of diseases, on average, were recorded annually, of which 12,377,33 cases were hospitalized (75,09%). In general, ADI were significantly more frequently registered among the child population ($t=17,16$; $p<0,005$), with a high frequency of hospitalization among children and adults (Table 4).

In January 1, 2018, 454,958 children under 17 years old lived in the territory of the Odesa region, each age group had a different proportion. We compared the number of diseased by RVI, GEC with detected and unidentified causative agents, depending on the size of the group (Table 3). The proportion of children under 1 year old was 5,99%. Every sixth or seventh case of hospitalization with RVI, third or fourth case – with GEC with a detected causative agent, seventh-eighth case – with GEC with an unidentified pathogen and, on average, every fifth case of hospitalization with AGI were children in this age group. The propor-

Table 4. The average age structure and the proportion of the children hospitalized with the diagnosis of ADI during 2015-2017

Group size on 01/01/2017	Age groups, %					
	0-1	1-4	5-10	11-14	15-17	Total
	27,244 (5,99)	117,549 (25,84)	137,623 (30,25)	110,173 (24,21)	62,369 (13,71)	454,958
The average number of registered cases of the disease (2015-2017), the proportion, %						
GEC of established etiology	252,33 (28,35)	484,00 (54,38)	110,00 (12,36)	25,67 (2,89)	18,00 (2,02)	890,00 (100)
GEC caused by unidentified pathogen	555,33 (13,00)	2,379,67 (55,72)	979,67 (22,94)	216,67 (5,07)	139,67 (3,27)	4,271,00 (100)
Rotavirus infection	89,00 (15,06)	366,67 (62,04)	117,33 (19,85)	18,00 (3,05)	0 (0)	591,00 (100)
The sum of all cases of ADI	896,66 (15,59)	3,230,34 (56,16)	1,207,00 (20,98)	260,34 (4,53)	157,67 (2,74)	5752,00 (100)

Table 5. Etiological structure of detected causative agents from children hospitalized with ADI during 2015

Causative agent 0-1	The numbers and proportions (%) of the detected causative agents from children of different age groups					
	1-4	5-10	11-14	15-17	Σ, total	
<i>Rotavirus</i>	84 (18,71)	461 (54,24)	108(54,54)	7(30,44)	0	660
<i>Staphylococcus aureus</i>	251 (55,90)	181(21,29)	29 (14,65)	4 (17,39)	4 (28,57)	469
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	51 (11,36)	87 (10,24)	26 (13,13)	4 (17,39)	6 (42,86)	174
<i>Proteus vulgaris</i>	30 (6,68)	59 (6,94)	15 (7,58)	3(13,04)	1 (7,14)	108
<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (1,78)	28 (3,29)	8 (4,04)	2(8,70)	1(7,14)	47
<i>Proteus mirabilis</i>	10 (2,22)	11 (1,29)	0	0	0	21
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5 (1,11)	9 (1,06)	3 (1,52)	1 (4,35)	0	18
<i>Citrobacter freundii</i>	4 (0,89)	7 (0,82)	2 (1,01)	1 (4,35)	1 (7,14)	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (0,89)	5 (0,59)	6 (3,03)	0	0	15
<i>Vibrio cholerae</i>	0	1 (0,12)	1 (0,51)	0	0	2
<i>Morganella</i>	1(0,22)	0	0	0	1 (7,14)	2
<i>Citrobacter species</i>	1 (0,22)	0	0	0	0	1
<i>Enterococcus spp.</i>	0	1 (0,12)	0	0	0	1
<i>Vibrio parahemoliticus</i>	0	0	0	1 (4,35)	0	1
Total	449	850	198	23	14	1,534

tion of 1-4-year-old children was 25,84%; and every second case of hospitalization with RVI, GEC with a detected causative agent, GEC with an unidentified pathogen and, on average, every second case of hospitalization with AGI were children in this age group. The proportion of 5-10-year-old children was 30,25%. Every fifth case of hospitalization with RVI, eighth case – with GEC with a detected causative agent, fourth case – with GEC with an unidentified pathogen and, on average, every fifth-sixth case of hospitalization with AGI were children in this age group.

The analysis of the age structure of the diseased of ADI of children showed that 1-4-year-old children had these diseases more often than others. This age group is a quarter of the children's population in the region; 62.02% of cases with RVI, 54.39% of cases with GEC with a detected causative agent, 55.79% of cases with GEC with an unidentified causative agent were registered in 1-4-year-old children. On average, 15.04% of cases with RVI, 28.35% of cases with GEC with a detected causative agent, 12.90% of cases with GEC with an unidentified causative agent were registered in children under 1 year old.

19.88% of cases with RVI, 12.36% of cases with GEC with a detected causative agent, 22.96% of cases with GEC with an unidentified causative agent were registered in 5-10-year-old children. Among 11-14-year-old adolescents 2.48% of cases of RVI, 2.88% of cases of GEC with a detected causative agent, and 5.08% of cases GEC with an unidentified agent were registered. Among 15-17-year-old teenagers, 0.58% of cases of RVI, 2.02% of cases of GEC with a detected causative agent, and 3.27% of cases of GEC with an unidentified causative agent were registered.

Thus, registration of RVI, GEC with an detected and unidentified causative agents occurs mainly among young children. Children under 1 year old were about one seventeenth of the total number of children in the Odesa region, 13.75% of cases of ADI are registered among this group on average. 1-4-year-old children were more than a quarter of the child population in the Odesa region and 54,23% of cases of ADI were registered in this age group, while 5-10-year-old children were more than a third of the child population and of them 21,78% got ill this pathol-

Table 6. Etiological structure of detected causative agents from children hospitalized with ADI during 2016

Causative agent	The numbers and proportions (%) of the detected causative agents from children of different age groups					
	0-1	1-4	5-10	11-14	15-17	Σ, total
<i>Staphylococcus aureus</i>	204 (52,17)	253 (42,45)	29 (20,86)	5 (17,24)	3 (25,00)	494
<i>Rotavirus</i>	128 (32,74)	224 (37,58)	67 (48,20)	13 (44,83)	0 (0)	432
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38 (9,72)	42 (7,05)	15 (10,79)	4 (13,79)	1 (8,33)	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (1,28)	19 (3,19)	14 (10,07)	3 (10,34)	6 (50,00)	47
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0,51)	15 (2,52)	6 (4,32)	1 (3,45)	1 (8,33)	25
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4 (1,02)	12 (2,01)	4 (2,88)	0	0	20
<i>Proteus mirabilis</i>	0	14 (2,35)	1 (0,72)	0	0	15
<i>Citrobacter freundii</i>	0	4 (0,67)	2 (1,44)	2 (6,90)	1 (8,33)	9
<i>Proteus vulgaris</i>	2 (0,51)	3 (0,50)	1 (0,72)	0	0	6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	3 (0,50)	0	0	0	3
<i>Vibrio alginolyticus</i>	0	0	0	1 (3,45)	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (1,02)	3 (0,50)	0	0	0	7
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,26)	1 (0,17)	0	0	0	2
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Proteus vulgaris</i>	1 (0,26)	0	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (0,17)	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Helicobacter pylori</i>	1 (0,26)	0	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0,26)	0	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (0,17)	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Citrobacter freundii</i>	0	1 (0,17)	0	0	0	1
Total	391 (33,50)	596 (51,07)	139 (11,91)	29 (2,49)	12 (1,03)	1,167

ogy. 11-14-year-old children were about a quarter of the child population; among them 7.41% of cases of ADI were registered. 15-17-year-old children were 13.71% of the child population; among them 2.83% of cases of ADI were registered.

According to the results of the research, every 36th child under 1 year old living in Odesa region was hospitalized with GEC when an infectious causative agent was detected.

This does not exclude the participation of rotavirus in the occurrence of ADI cases, in cases of GEC with an unidentified pathogen, including among children over 15 years old and adults, since not everyone is tested for viral pathogens.

Characteristics of the etiological structure of OKA in 2015-2017

We analyzed in detail etiological structure of ADI of hospitalized children in 2015-2017. In 2015, among 1,534 hospitalized children with ADI with a detected causative agent (including RVI), 449 children were under 1 year old (29.27%). 13 different bacterial causative agents were isolated from children of different ages (Table 5).

Most often diarrheal diseases in people in this age group were caused by *Staphylococcus aureus* (55.90% of cases), *Rotavirus* (18.71%) and *Klebsiella pneumoniae* (11.36%), and other causative agents (14.03%).

In 2015, children aged 1-4 years represented 55.41% (850 out of 1,534) of the total number of hospitalized. The etiological structure was presented by the same causative agents, but rotavirus disease is prevailing: *Rotavirus* (54.24% of all cases), *St. aureus* (21.29%), *Kl. pneumoniae* (10.24%), and other causative agents (14.23%).

5-10-year-old children were 12.91% of all hospitalized children (198 out of 1,534). RVI was also predominant among children in this age group: *Rotavirus* (54.54% of all cases), *St. aureus* (14.65%), *Kl. pneumoniae* (13.13%), *Proteus vulgaris* (7.58%) and other causative agents (10.10%).

Hospitalized 11-14-year-old adolescents were 1.50% of the total number of hospitalized children (23 out of 1,534), 15-17-year-old – 0.91% (14 out of 1,534). The etiological structure was represented by the following pathogens: *Rotavirus* (30.44% and 0% of all cases, respectively), *St. aureus* (17.39% and 28.57%), *Kl. pneumoniae* (17.39% and 42.86%), *Pr. vulgaris* (13.04% and 7.14%), and other pathogens (21.74% and 21.43%, respectively).

Thus, children from 0 to 1 year old and from 1 to 4 years old most often got ill ADI. In 2015, among 0–17-year-old children, the leading in etiological structure of diarrheal diseases

was *Rotavirus* (43.02%), *St. aureus* (30.57%), *Kl. pneumoniae* (11.34%) and *Pr. vulgaris* (7.04%); the other pathogens, in general, were 8.03%.

In 2016 among all hospitalized with ADI children, children under 1 year old were 33.50% (391 out of 1,167 people) (Table 6). The most frequently in children of this age group diarrheal diseases were caused by: *St. aureus* (52.17% of all cases), *Rotavirus* (32.74%), *Kl. pneumoniae* (9.72%), and other pathogens (5.37%).

In 2016, 1-4-year-old children were 51.07% of the total number of hospitalized (596 out of 1,167). Among the detected causative agents again prevailed: *St. aureus* (42.45% of all cases), *Rotavirus* (37.58%), *Kl. pneumoniae* (7.05%), and other pathogens (12.92%).

5-10-year-old children were hospitalized in 11.91% of cases (139 out of 1,167). *Rotavirus* infection was predominant in this age group: *Rotavirus* (48.20% of all cases), *St. aureus* (20.86%), *Kl. pneumoniae* (10.79%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.07%),

Enterobacter cloacae (4.32%) and other pathogens (5.76%).

11-14-year-old adolescents accounted for 2.49% of the total number of hospitalized children (29 out of 1,167), 15-17-year-old – 1.03% (12 out of 1,167). The etiological structure of causative agents: *Rotavirus* (44.83% and 0%, respectively), *St. aureus* (17.24% and 25.00), *Kl. pneumoniae* (13.79% and 8.33%), *Ps. aeruginosa* (10.34% and 50.00%), *Ent. cloacae* (3.45% and 8.33%), *Citrobacter freundii* (6.90% and 8.33%), and other pathogens (3.45% and 0%).

Thus, children aged 0-1-year-old and 1-4-year-old most often got ill. In 2016, the leading causative agents isolated from children (0-17-year-old) with diarrheal diseases were: *St. aureus* (42.33%), *Rotavirus* (37.02%), *Kl. pneumoniae* (8.57%), *Ps. aeruginosa* (4.03%); other causative agents accounted for 8.05% of the total number of children.

In 2017, among 1,689 children hospitalized with the diagnosis of ADI were 173 children under 1 year old (10.24%) (Table 7). Most often in children in this age group *St. aureus* was detected

Table 7. Etiological structure of detected causative agents from children hospitalized with ADI during 2017

Causative agent	The numbers and proportions (%) of the detected causative agents from children of different age groups					
	0-1	1-4	5-10	11-14	15-17	Σ, total
<i>Rotavirus</i>	46 (25,59)	383 (35,63)	169 (50,15)	23 (33,82)	10(26,32)	631
<i>Staphylococcus aureus</i>	79 (45,66)	411 (38,23)	64 (18,99)	14 (20,59)	12(31,58)	580
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29 (16,76)	143 (13,30)	47 (13,95)	15 (22,05)	10(26,32)	244
<i>E.coli</i>	2 (1,16)	40 (3,72)	25 (7,42)	2 (2,94)	2 (5,26)	71
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (1,16)	22 (2,05)	14 (4,15)	10 (14,71)	1 (2,63)	49
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (1,73)	20 (1,86)	7 (2,08)	1 (1,47)	0	31
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5 (2,89)	10 (0,93)	5 (1,48)	0	2 (5,26)	22
<i>Proteus mirabilis</i>	0	13 (1,21)	3 (0,89)	0	0	16
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0,58)	6 (0,56)	0	2 (2,94)	0	9
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,58)	0	0	0	0	1
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	1 (0,09)	0	0	0	1
<i>V.parahemoliticus</i>	1 (0,58)	0	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae + Rotavirus</i>	0	7 (0,65)	2 (0,59)	0	0	9
<i>Staphylococcus aureus + Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1,16)	6 (0,56)	0	0	0	8
<i>Staphylococcus aureus + Rotavirus</i>	0	7 (0,65)	0	0	0	7
<i>Pseudomonas aeruginosa + Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,58)	1 (0,09)	1(0,3)	0	0	3
<i>Staphylococcus aureus + Rotavirus + Klebsiella pneumoniae</i>	0	1 (0,09)	0	1 (1,47)	0	2
<i>Staphylococcus aureus + Escherichia coli</i>	0	1 (0,09)	0	0	1 (2,63)	2
<i>Staphylococcus aureus + Rotavirus + Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (0,09)	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus + Enterobacter cloacae</i>	0	1 (0,09)	0	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa + Rotavirus</i>	0	1 (0,09)	0	0	0	1
<i>Staphylococcus aureus + Proteus mirabilis</i>	1 (0,58)	0	0	0	0	1
Total	173 (10,24)	1,075 (63,65)	337 (19,95)	68 (4,03)	38(2,25)	1,689

– 45.66%, slightly less: *Rotavirus* (25.59% of cases), *Kl. pneumoniae* (16.76%), and other pathogens (11.99%).

1-4-year-old children were 63.65% (1,075 out of 1,689) of the total number of hospitalized in 2017. The following pathogens were detected: *St.aureus* (38.23% of all cases), *Rotavirus* (35.63%), *Kl. pneumoniae* (13.30%), *E. coli* (3.72%), other pathogens (9.12%).

5-10-year-old children were hospitalized in 19.95% of cases (337 out of 1,689). The rotavirus infection was the prevailing cause of ADI among the hospitalized children of the specified age group: *Rotavirus* (50.15% of cases), *St. aureus* (18.99%), *Kl. pneumoniae* (13.95%), *E. coli* (7.42%) and other activators (9.49%).

11-14-year-old adolescents were about 4.03% of the total number of hospitalized children (68 out of 1,689), 15-17-year-old – 2.25% (38 out of 1,689). The etiological structure was represented by: *Rotavirus* (33.82% and 26.32%, respectively), *St. aureus* (20.59% and 31.58%), *Kl. pneumoniae* (22.05% and 26.32%), *Ps. aeruginosa* (14.71% and 2.63%), *E. coli* (2.94% and 5.26%) and other pathogens (5.89% and 7.89%, respectively).

Thus, in 2017, children from 1 to 4 years old and from 5 to 10 years old most often got ill ADI. In 2016, the leading pathogens detected in 0-17-year-old children with diarrheal diseases were: *Rotavirus* (37.36%), *St. aureus* (34.34%), *Kl. pneumoniae* (14.44%), *E. coli* (4.20%), *Ps. aeruginosa* (2.90%), other pathogens (6.76%).

We carried out an examine of 228 fecal samples for virus antigens using chromatographic tests. The material was taken from patients hospitalized during the summer period from June to August 2016. 339 examines were carried out in total. Among the examined patients were 134 women and 94 men. It was examined: on *Rotavirus* antigens – 100 samples, 15 of them are positive (15.00%); on the *Norovirus Genogroups 1 and 2* – 228 samples, 15 of them are positive (6.58%); *Astrovirus* – 1 sample, the patient with a RVI had a positive result; *Adenovirus* – 10 samples were examined, with no positive results.

Thus, antigens of 31 viruses (13.60%) were detected in 228 samples of test material. In one sample, *Rotavirus* and *Astrovirus* antigens were detected.

Genotyping of the circulated rotavirus strains on territory of the Odessa region was performed, and found their wide variety: 5 common rotavirus strains – G1P [8], G3P [8], G4P [8], G9P [8], G2P [4], and 6 uncommon rotavirus strains: G1P [4], G6P [9], G3P [9], G12P [6], G12P [8], G4P [4].

In 2015, two strains dominated: G4P [8] – 32.5% and G1P [8] – 23.0%; in 2016, the dominant strains were: G1P [8] – 46.7% and G3P [8] – 26.7%. Infection of children under 2 years old with arotavirus G1 [8] P strain was accompanied by a more hard clinical course, with diarrhea duration of 1.5-2 days in average longer than wit other strains of rotaviruses.

Conclusion. 1. The catalogue of bacterial causative agents, isolated from ADI patients, registered in Odessa region during the study period, was presented 18 pathogens, the roster of which from year to year could change very slightly. Domination of such pathogens as *St.aureus*, *Kl.pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *E.coli*, *Pr.vulgaris*, *Ent.cloacae* was registered, and in some cases the mixed infection was noted at which 2 and more causative agents were isolated from a patient's fecal sample (2016 – 1.29%; 2017 – 2.07%).

2. During 2016-2017 the mixed infection was registered in 54 patients. Bacterial-virus associations of causative agents were noted in 20 samples and presented: *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa* and *Rotavirus*.

3 Frequency of detection of rota-, noro-, adenovirus antigens in the examined fecal samples of adult patients were 13.60%.

4. A wide variety of rotaviruses circulate in the territory of the Odessa region. In 2015-2016 the predominant strains were: G4P [8], G1P [8] and G3P [8].

5. Modern feature of the epidemic process of ADI in Odessa region is a wide variety of both, viral and bacterial causative agents, and their multiple combinations.

REFERENCES

1. Bányai K., Estes M.K., Martella V., Parashar U.D. Viral gastroenteritis // *Lancet*. 2018; 392 (10142): 175-186.
2. Bergallo M., Galliano I., Daprà V. et al. Molecular Detection of Human Astrovirus in Children With Gastroenteritis, Northern Italy // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Aug; 37(8): 738-742.
3. Celik C., Gozel M.G., Turkay H. et al. Rotavirus and adenovirus gastroenteritis: time series analysis// *Pediatric Integral*. 2015 Aug; 57(4): 590-6.
4. Crawford S.E., Ramani S., Tate J.E. et al. Rotavirus infection // *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Nov 9; 3:17083.
5. Dewey-Mattia D., Manikonda K., Hall A.J. et al. Surveillance for Foodborne Disease Outbreaks - United States, 2009-2015 // *MMWR Surveill Summ*. 2018 Jul 27; 67(10): 1-11.
6. Doan S.I., Malysh N.H. Hostri kyshkovi infektsii virusnoi etiologii: epidemiologichni aspekty. *Ukr. med. chasopys*. 2015;107(3):32-5..
7. Gracia D.S., Cope J.R., Roberts V.A. et al. Outbreaks Associated with Untreated Recreational Water - United States, 2000-2014 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(25): 701-706.
8. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
9. G. La Rosa, S. Della Libera, Petricca S. et al. Genetic Diversity of Human Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis, Albania, 2013-2015// *Biomed Res Int*. 2015;2015:142912.
10. Neo F.J.X., Loh J.J.P., Ting P. et al. Outbreak of caliciviruses in the Singapore military, 2015// *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):719.
11. Andi L. Shane, M.D., Rajal K Mody, M.D., John A. Crump et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea // *Clin Infect Dis*. 2017 Dec 15; 65(12): e45–e80. Published online 2017 Oct 19.
12. Shioda K., Cosmas L., Audi A. Population-Based Incidence Rates of Diarrheal Disease Associated with Norovirus, Sapovirus, and Astrovirus in Kenya. *PLoS One*. [Internet]. 2016 Apr 26; 11(4):e0145943.
13. Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Зуева В.Л. и др. Энтеровирусные инфекции в республике Беларусь // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014.; №5(19): 37-43.
14. Кулиева З.М., Рустамова Л.И., Азизова Н.А. Клиническая характеристика вирусных гастроэнтеритов смешанной этиологии у детей раннего возраста в г. Баку, Азербайджан // *Детские инфекции*. 2018.; 17: 57-61.
15. Тарасенко Т.Т., Кривоногова В.А., Просянникова М.Н., Ручко И.А. К вопросу о заболеваемости норовирусной инфекцией в Приморском крае // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2015.; 4 (62): 149-153.

SUMMARY

MODERN ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ACUTE GASTROENTEROCOLITIS IN THE SOUTHERN UKRAINE

¹Kozishkurt O., ¹Babienko V., ¹Golubyatnikov M.,
²Amvrosieva T., ¹Maksymenko Yu., ¹Savchuk A.

¹Odessa National Medical University, Department of General and Clinical Epidemiology and Biosafety, Ukraine; ²The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

The etiological structure of the acute diarrhoeal infections among the population of the Odessa region during 2015-2017 was analyzed. Based on the registered cases, an assessment of the frequency of hospitalization of sick persons from different age groups was undertaken. The most frequent pathogens from 18 detected bacterial causative agents were *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *Ent. cloacae*. During 2016-2017 the mixed infection was detected in 54 fecal samples. Bacterial-virus associations were detected in 20 samples and were presented in *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa* and *Rotavirus*. During the summer period of 2016, the detection rate of rota-, noro-, adenovirus antigens in the examined fecal samples of adult patients was 13.60%. According to the results of genotyping of the circulating rotaviruses strains in 2016, strains G1P[8] (46.70%) and G3P[8] (26.70%) are most commonly detected.

Keywords: aetiological pattern, acute diarrhoeal infections.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННАЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОСТРЫХ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТОВ НА ЮГЕ УКРАИНЫ

¹Козишкурт Е.В., ¹Бабненко В.В., ¹Голубятников Н.И.,
²Амвросьева Т.В., ¹Максименко Ю.А., ¹Савчук А.И.

¹Одесский национальный медицинский университет, кафедра общей и клинической эпидемиологии и биобезопасности, Украина; ²РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Целью исследования явилось изучение современной этиологической структуры острых гастроэнтероколитов. Основными материалами послужили годовые и месячные отчеты об инфекционной и паразитарной заболеваемости общего и детского населения (формы №1, №2), предоставленные ГУ «Лабораторный центр МЗ Украины в Одесской области» за 2015-2017 гг. – 6 отчетов и 4390 статистических карт (форма № 066/о) выбывших из стационара больных, госпитализированных с острой кишечной инфекцией (ОКИ) в Одесскую городскую клиническую инфекционную больницу» в 2015-2017 гг. Для определения антигенов рота-, норо-, адено-, астровирусов в образцах фекалий использовали хроматографические экспресс-тесты фирмы Фармаско (Италия).

Проанализирована этиологическая структура ОКИ среди населения Одесской области на протяжении 2015-2017 гг. Проведена оценка частоты госпитализации заболевших лиц различных возрастных групп с учетом зарегистрированных случаев.

Из 18 выделенных бактериальных возбудителей наиболее часто встречались: *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *Ent. cloacae*. На протяжении 2016-2017 гг. смешанное инфицирование обнаружено в 54 пробах фекалий. Бактериально-вирусные ассоциации отмечены в 20 пробах и представлены: *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa* и *Rotavirus*. Проведено исследование 228 образцов фекалий от взрослых пациентов с ОКИ, находившихся на стационарном лечении в июне-августе 2016 г. Возраст заболевших составил от 19 до 88 лет. Частота выявления антигенов: рота-, норо-, аденовирусов в исследованных пробах фекалий взрослых пациентов в летний период 2016 г. составила 13,60%. Результаты генотипирования выявленных ротавирусов предоставлены вирусологической лабораторией ГУЛЦМЗУ в Одесской области. Генотипирование выявленных в 2016 г. ротавирусов выявило доминирование генотипов G1P[8] – 46,70% и G3P[8] – 26,70%.

Современной особенностью эпидемического процесса ОКИ в Одесской области является широкое разнообразие как вирусных, так и бактериальных возбудителей и их множественные сочетания.

რეზიუმე

მწვავე ენტეროკოლიტების თანამედროვე ეტიოლოგიური სტრუქტურა სამხრეთ უკრაინაში

¹ე.კოზიშკურტი, ¹ვ.ბაბიენკო, ¹ნ.გოლუბიატიკოვი,
²ტ.ამვროსიევა, ¹ი.მაქსიმენკო, ¹ა. სავჩუკი

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზოგადი და კლინიკური ეპიდემიოლოგიის და ბიოუსაფრთხოების კათედრა, უკრაინა; ²ეპიდემიოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის რესპუბლიკური სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი, მინსკი, რესპუბლიკა ბელარუსი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მწვავე ენტეროკოლიტების თანამედროვე ეტიოლოგიური სტრუქტურის შესწავლა. ძირითად მასალად გამოყენებული იყო საერთო და ბავშვთა მოსახლეობის ინფექციური და პარაზიტული ავადობის წლიური და ყოველთვიური ანგარიშები (ფორმა №№1,2), წარმოდგენილი უკრაინის ოდესის ოლქის ლაბორატორიული ცენტრის მიერ 2015-2017 წწ.-ის მიხედვით – 6 ანგარიში და 4390 სტატისტიკური რუკა (ფორმა №066/ო) პაციენტებისა, რომელნიც 2015-2017 წწ. პოსპიტალიზებული და გაწერილი იყვნენ ოდესის საქალაქო კლინიკური ინფექციური საავადმყოფოდან. როტა-, ნორო-, ადენო- და ასტროვირუსების ანტიგენების განსაზღვრისათვის ფეკალიების ნიმუშებში გამოყენებული იყო “ფარმასკოს” ფირმის (იტალია) ქრომატოგრაფიული ექსპრეს-ტესტები.

შეფასებულია დაავადებულთა პოსპიტალიზაციის სისშირე სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში დარეგისტრირებული შემთხვევების გათვალისწინებით. გამოყოფილი 18 ბაქტერიული გამომწვევიდან ყველაზე ხშირი იყო: *St. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *Ent. cloacae*. 2016-2017 წწ. შერეული დაინფიცირება დადგენილია ფეკალიების 54 სინჯში. ბაქტერიულ-ვირუსული ასოციაციები აღნიშნულია 20 სინჯში და წარმოადგენილია *St. aureus*-, *Kl. pneumoniae*-, *Ps. Aeruginosa*- და *Rotavirus*-ით. გამოკვლეულია 2016

წლის ივნის-აგვისტოში სტაციონარულ მკურნალობაზე მყოფი მწვავე ნაწლავური ინფექციით მოზრდილი პაციენტების (ასაკი – 19-88 წელი) ფეკალიების 228 ნიმუშში. როტა-, ნორო- და ადენოვირუსების ანტიგენების გამოვლენის სისშირემ მოზრდილ პაციენტებში 2016 წლის ზაფხულის პერიოდში შეადგინა 13,6%. გამოყოფილი როტავირუსების გენოტიპირების შედეგები წარმოდგენილია ოდესის ოლქის ვირუსოლოგი-

ური ლაბორატორიის მიერ. 2016 წელს გამოვლენილი როტავირუსების გენოტიპირებით დადგენილია G1P[8] – 46,70% და G3P[8] – 26,70% გენოტიპების დომინირება.

მწვავე ნაწლავური ინფექციების ეპიდემიური პროცესის თანამედროვე თავისებურებას ოდესის ოლქში წარმოადგენს როგორც ვირუსული, ასევე ბაქტერიული გამომწვევების და მათი უხვი კომბინაციების ფართო მრავალფეროვნება.

DEVELOPMENT AND ADAPTATION OF DIETARY ASSESSMENT TOOLS FOR ELDERLY IN GEORGIA

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The older population is the most rapidly growing sector of society worldwide and, according to experts' prognosis, in some developed countries elderly will outnumber younger people in the near future [7]. A similar tendency is observed in Georgia. However, little attention has been paid to nutrition assessment, including dietary aspects of the Georgian elderly population and this issue has not yet been studied. Decreased appetite, depression, cognitive impairment, polypharmacy, inadequate socio-economic conditions, chewing and swallowing problems, loneliness are common potential nutritional risks for older people [2]. The maintenance of health, functional independence and quality of life in elderly requires adequate understanding of nutrition needs of older people [7]. According to ABCD approach [9], dietary assessment is an essential method for evaluating the individual and population's nutritional status in combination with anthropometric, laboratory, and clinical assessment.

For comprehensive dietary assessment of elderly is crucial correctly gathering of essential data, which requires the selection of the most appropriate/relevant questionnaires.

Thus, the aim of our study was to collate and analyze dietary assessment tools in order to adapt nutrition knowledge questionnaires for evaluation of the nutritional status of elderly population in Georgia.

Material and methods. "Compilation, development and adaptation of dietary assessment tools for elderly in Georgia" is the part of the research on the assessment of the nutritional status of practically healthy elderly people in Georgian population which was planned at the David Tvildiani Medical University, Tbilisi.

In our cross-sectional study we applied different dietary evaluation methods and characteristics. To choose an adapted version we have analyzed more than 150 questionnaires of 15 types (<https://www.nutritools.org/tools>) [5,9], by following 3 steps: 1. Diet questionnaires for general/common appointment; 2. among them we have separated questionnaires available in practice and relevant/valid to our research design (more than 100 questionnaires of 7 types), and finally, 3. diet questionnaires and screening tools special for elderly (more than 20 questionnaires of 4 types.). Therefore, we selected the following methods:

Methods

- Histories [3,9]. of study participants – reflecting: the health state (Health/Medical history), the social and economic situa-

tion/condition of the person (Social-economic history); information on the use of medicines (Drug/Medication history).

- Diet history [3,4,9] – gathered information on eating circumstances, nutritional habits, behavior, traditional pattern and food choice (e.g. favorite or disliked/hated food), also life style factors, especially physical activity in relation with nutrition.

- Food Frequency Questionnaire [5,11]. - before the start of the research were created a list of foods and dishes that are traditionally used by the elderly in Georgia.

- Multiple pass 24-hour recall [6,13] – 4 times with a 2-3 day interval, in 4 nonconsecutive days including at least one weekend, using 5 distinct passes or 5 steps: step 1. "Quick list" – a list of foods and beverages consumed during the previous 24 hours is collected; step 2. "forgotten foods" – probes the foods possibly forgotten during previous step; step 3. "time and occasion" for each food is collected; step 4. "detail cycle" – detailed description, amount, and additions for each food is collected; step 5. "final probe" – probes for anything else consumed in the previous 24 hours.

The questionnaires (see also FFQ) were interviewer-administered, filled face to face, using a surrogate source (e.g. family member, relatives, carers) to verify information. Quantities of consumed foods were estimated by means of following tools: food models, pictures of foods, standard household measuring cups, spoons, etc.

- Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) [2,10]. as Malnutrition risk Screening tool in elderly.

For final adaptation and testing purpose of selected and compiled/developed questionnaires we have used the study group formed for the nutritional status assessment in Georgian healthy elderly (Study group ≥ 60 y (n=75) - men (n=14) and women (n=61); Subgroup <75 y (n=64) - men (n=9) and women (n=55); Subgroup $75+$ y (n=11) - men (n=5) and women (n=6)).

At the moment of the research start (2011) universal health care program did not work (<http://www.euro.who.int/en/countries/georgia/news/news/2018/6/working-towards-universal-health-coverage-in-georgia>) that's why we have proposed to the elderly from several organizations/unions to participate in the study. Based on preliminary data, more than 500 persons have been selected. Finally the research/study group has been developed using the exclusion criteria and people with follow-

ing conditions and diagnosis were not able to get involved in the study: age under 60 y, dementia, chronic alcoholism, oncological diagnosis, diabetes mellitus, heart, lung, liver or kidney failure; myocardial infarction, brain stroke or surgical intervention (during last 6 months), chronic infections, chronic diseases in the acute phase, swallowing difficulties, oral and dental severe disorders, maldigestion and/or malabsorption, restrictive diets, medication (which affects the balance of nutrients, patient memory and concentration capacity); also, lack of interest on participating in the study. It is noteworthy that the 60-75 years old employed men had the lowest interest for involvement in the research, also those who did not want to publicly disclose their nourishment. After signing an Informed Consent 60-85 years old 75 persons (with different physical and social activity) were involved in the study.

Results and their discussion. Our research was the first study of the elderly nutrition in Georgia. Therefore we needed to select different dietary assessment tools and use it for the first time in the Georgian population.

Our study is the first attempt to unite the modern recommendations of the evidence based medicine considering international experience, to compile and develop questionnaire to evaluate the nutritional status of elderly people in Georgian population.

For solving our research task we analyzed and selected questionnaires with appropriate appointment. Based on modern international professional literature, we evaluated strength and limitations of different methods. Finally, considering our research aim the nutritional status assessment in Georgian healthy elderly, we choosed the most reliable/relevant 3 dietary assessment tools: 24-hour recall, food frequency questionnaire (adapted), diet history.(several data). We also used the elements of medical histories. According to recommended methodology [5, 7, 9], we compiled and developed diet assessment questionnaire special for Georgian elderly which were published in the methodical guide ("Development of the necessary questionnaire for the dietary assessment of the nutritional status in older persons of Georgian population", Methodical Guidance for Practitioners and Medical Researchers) [1].

The questionnaire includes the data gathering techniques provided by various methods and consists of 3 parts:

1. Historical Data - begins with passport data and is divided into three parts:

- Health History - provides information on existing symptoms, medical problems, diseases, it also includes additional questions for women (for example, about menstrual cycle involution and accompanying conditions);

- Social-Economic History – describes persons socialization degree and social status, economic opportunities abilities possibilities and problems, specificity of life style factors;

- Drug/Medication History - records the prescribed medications recommended by doctor or the list of medicines used by the patient's personal decision, also the use of vitamins or other supplements.

- Diet History - includes information on the dietary habits, feeding behavior, food choices, physical activity and nutrition-related lifestyle features/peculiarities. This part of historical data consists: an in-depth interview to assess usual food intake and eating patterns; also, a food list (including favorite and disliked/hated foods) without three-day record (often in practice 3-day record as traditional third part of dietary history is disregarded) [5].

2. 24-hour Recall - with multiple pass approach which employs five steps (described above, see "Material and Methods").

3. Food Frequency Questionnaire (adapted) – as mentioned

above, before the start of the research was created a list of foods and dishes that are traditionally used by the elderly in Georgia. Based on this list, we have developed the adapted version of the FFQ - 42 item questionnaire. In other words, the most frequently consumed food products– 42 item - were sorted according to the basic food groups (e.g. grains, bakery, vegetables, fruit, dairy and etc.). Questionnaire form can be used as simple or non-quantitative / descriptive qualitative or as semi-quantitative questionnaire using the additional columns available in the table with reference to the portion size (e.g., number of slices, spoons, cups).

The questionnaire is interviewer-administered so is implied that filling the questionnaire requires the well-informed and trained interviewers and face-to-face contact with the respondent.

The questionnaire is open-ended (without predefined responses, with unlimited response options), with open-ended section where respondents may record consumption of other foods not included in the questionnaire.

To select the most optimal version for Georgian population, the product list of questionnaire is not complete. Therefore it allows the interviewer / respondent to fill the empty cells with the name of the food that was not indicated in the main list. Despite this possibility, the pre-selected list was not substantially changed in the research process. This result once again convinced us in correctness of predetermined list (foods commonly consumed in the target population) and confirmed the reliability/relevance of the compiled questionnaire.

It is logical question: why did not we use one of the ready-made questionnaire and why it was necessary to combine several types of questionnaires?

Because our research is the first study of older persons' nutritional status in Georgia, we have taken into consideration some of the circumstances accompanying the study which were revealed and analyzed first time by us:

- Insufficient experience of nutritional status evaluation and using dietary assessment tools in Georgian population (especially in elderly);

- The absence of one universal questionnaire in medical literature and the need to use several questionnaires for comprehensive information;

- The difficulties of simultaneous use of many questionnaires, for example, increased research cost, prolonged research time and inadequate quality of information;

- The existence of identical items in different questionnaires and the need for optimization of the list;

- Health features, socio-economic and ethno-cultural characteristics of the elderly population living in Georgia;

- Culinary traditions and food habits of the study group;

- Limited list of products consumed by researched persons and etc. At the same time, our research has revealed Georgian population specificity and following characteristics of Georgian elderly:

- nutrition is not the main task for them,

- they have lived for years without healthcare services,

- every day they do a dramatic choice – food or medications,

- they avoid talking about food or nutrition and mask the real picture,

- their life is the existence without social and economic independent,

- they need adaptation to family nutrition rules,

- they often have communication deficiency,

- alone eating is a preferred or unwanted choice for them and

- the large part of them are ready consciously choose of fasting

Malnutrition among elderly is the most common worldwide problem. MNA SF is an available and valid brief questionnaire

for malnutrition screening in cross-sectional study of elderly population [2,10]. This questionnaire allows researchers to identify the risk group of elderly with malnutrition in a short time, accordingly, it is advisable to use it (as reliable and cost-effective screening method) before the detailed diet-assessment. Because our study group was basically gathered practically healthy elderly, according to preliminary (anthropomorphic and clinical) assessment, without obvious signs of malnutrition (based on unpublished results of our research), we could not use the above-mentioned questionnaire as a sufficient screening method in our study group despite of participants' age. We needed dietary assessment tool as possibility of many-sided nutrition data collection for comprehensive evaluation of the nutritional status, for deep analysis and correct conclusions.

Georgian elderly specific attitude and nutrition differences cause nutritional status evaluation difficulties. Therefore, collecting of dietary data and to verify information requires to use different direct assessment tools and a surrogate source (e.g. family member, relatives, carers), obviously, independently of each other.

Individual eating pattern implies daily and usual eating features, accordingly, in our study dietary characteristics were estimated and measured considering the results of the following questionnaires: multiple-pass approach 24-hour recall for daily eating assessment, adapted FFQ and diet history elements for usual eating assessment.

The testing of implied/developed questionnaire clearly demonstrated strength of mixed method or combined approach, and ability to reduce limitations of each questionnaire for nutritional status evaluation in elderly.

Of course, inadequate/insufficient data collecting (eg., one day 24-hour recall in alone) and underreporting risk is realistic during the diet and energy assessment, although we've considered it and, to minimize the above risks, we intentionally used: the exclusion criteria (e.g. Dementia, drug abuse); the several questionnaires simultaneously [12], the daily and usual eating assessment using multiple pass approach 4-times (instead of recommended 3 times [8]) in nonconsecutive days with the help of a surrogate sources (for prevention of underreporting and protect from missing food and phantom food) and 42 item non-quantitative or semi-quantitative open-ended FFQ adapted to the population of Georgian elderly.

Thus, our questionnaire as compiled, developed and adapted dietary assessment tool is reliable and relevant because:

- It is relevant to the international questionnaires, reflects modern viewpoints and trends based and used by international analogues [3-6,8-13].

- It is relevant to the possibility of international questionnaires [5] and, like international analogues [4,6,8,11], as nutritional status evaluation tool is an independent source of dietary deficiency features in elderly and maximally effective/informative research tool in combination with anthropometric, biochemical and clinical assessment methods. Consequently, like international studies [2,12], the questionnaire adequately characterizes diet-status of study participants and confirms the need for accompanying anthropometric, biochemical and clinical assessment in the elderly population;

- Due to the detailed assessment of the nutrition model, questionnaire reveals unexpected, sometimes unpredictable details of individual nutrition pattern which, at first glance, incompatible with anthropometry, biochemical or clinical data, but is the most important for the personal health (e.g.insufficient dietary protein and energy itake per day, according to unpublished data).

Consequently, like international experience [2,4,5,12], the questionnaire provides comprehensive diet-assessment, evaluation of protein-energy undernutrition in combination with or without malnutrition screening tools [9];

- In accordance with worldwide used international analogues [5,11], the list of food products is adapted by considering ethnic and economic characteristics and combines well-known food and available products for average statistical georgian elderly;

- The relevance of questionnaire is confirmed by the questionnaire filling process and time. Basically, the elderly "love" when somebody talks with them [2]. Therefore, the time for communication between researcher and participant is not lost for them. The questionnaire is filled in by a well-trained interviewer, thus, the questionnaire is simplified for elderly and is not tiring;

- Follow-up research and questionnaire adaptation focused on any part of tool (eg, social-economic, medication or diet-history, etc. or specific food groups or items included in the list), will enable us to provide the development of this questionnaire as the assessment tool, e.g., for protein-energy undernutrition, generally, for malnutrition caused by deficient or excessive eating models, for energy requirement, intake or expenditure, for macro- and micronutrients consumption [5];

- Follow-up research can be planned as an international survey, considering ethno-cultural features and population risks (e.g., cancer, other diseases with accompanied energy lose), also for determining correlation between specific disease or complications development and nutritional status parameters;

Conclusion. Our research findings confirm that selection of dietary assessment tools implies not only the age specificity but also the ethnical characteristics and population properties, including culinary traditions.

Search and analyze dietary assessment tools existing in modern medical literature [1-13] intended to evaluate the nutritional status, our methodological so called 3-step approach for selection an adapted version, also, practical using of this three-part tool in Georgian healthy elderly (study group n=75) to achieve our research aim, enabled us choose the most reliable/relevant version of questionnaire.

Compiled and developed adequate questionnaire for elderly people of Georgian population allows Georgian medical professionals to use of ready-made reliable/relevant dietary assessment tools in practice. Adaptation of adequate approach considering specificity of Georgian population is the successful experience for farther studies, also, the best motivation for Georgian practitioners or researchers on proceed to develop these tools.

Adapted dietary questionnaire is the valuable practical tool for implementation of nutritional status assessment in Georgia according to international standards. Evaluation of nutritional status in Georgian healthy elderly using modern dietary assessment methods is the first step on the way full of difficulties. Obviously, better understanding of the issue requires deep knowledge in the field and further research. However, based on the results of our study, we can say: health care professionals should always consider general features of elderly people - age-related physiological and pathological changes, also ethno-cultural and socio-economic conditions.

REFERENCES

1. მაღაზონია მ., ნუტრიციული სტატუსის დიეტ-შეფასებისთვის აუცილებელი კითხვარის შემუშავება ქართული პოპულაციის ხანდაზმულ პირებში, მეთოდური სახელმძღვანელო პრაქტიკოსი და მკვლევარი

მედიკოსებისთვის, უბლისკერ: . თვილდიანი ედი-
ცალ ნივერსიტი რეს, თბილისი 2018, 1-76.
2. Avelino-Silva T.J., Jaluul O., Malnutrition in hospitalized
older patients: management strategies to improve patient care
and clinical outcomes International // Journal of Gerontology,
11 (2017) 56-61
3. Cederholm T, Barazzoni R et al, ESPEN guidelines on defini-
tions and terminology of clinical nutrition // Clinical Nutrition
36 (2017) 49-64.
4. Fagundez LJM, Torres AR, Sanchez MEG, Diet history:
method and applications // Nutr Hosp 2015;31(Supl.3):57-61.
5. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Na-
tions), Dietary Assessment, A resource guide to method selec-
tion and application in low resource settings, Rome, 2018 <http://www.fao.org/3/i9940en/i9940EN.pdf>
6. Gills SM, Baker SS, Auld G, Collection methods for the
24-hour dietary recall as used in the expanded food and nutri-
tion education program // J Nutr Educ Behav. 2017; 49(3):
250-256.
7. Leslie W, Hankey C, Aging, Nutritional status and health //
Healthcare 2015;3: 648-658
8. Ma Y, Olendzki BC, Pagoto SL et al, Number of 24-Hour
Diet Recalls Needed to Estimate Energy Intake // Ann Epide-
miol. 2009; 19(8): 553-559.
9. Mueller C, Compher C, Ellen DM et al, Nutrition screen-
ing, assessment and intervention in adults, A.S.P.E.N. Clini-
cal Guidelines // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition,
Vol.35,No.1, January 2011,16-24.
10. Nestle Nutrition Institute A guide to completing the Mini
Nutritional Assessment –Short Form (MNA-SF), <http://www.swrroundcareprogram.ca/uploads>
11. Pérez Rodrigo C, Aranceta J, Salvador G, Varela-Moreiras
G.,Food frequency questionnaires // Nutr Hosp. 2015; 31 Suppl
3:49-56.
12. Shim JS, Oh K, Kim HC, Dietary assessment methods in
epidemiologic studies // Epidemiol Health. 2014; 36: e2014009.
13. United States Department of Agriculture (USDA), 5-step multi-
pass approach (24 hour recall) <https://www.ars.usda.gov>

SUMMARY

DEVELOPMENT AND ADAPTATION OF DIETARY AS- SESSMENT TOOLS FOR ELDERLY IN GEORGIA

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The maintenance of health, functional independence and qual-
ity of life in elderly requires adequate understanding of nutrition
needs of older people.

The aim of our study was to search and analyze dietary as-
sessment tools existing in modern medical literature intended to
evaluate the nutritional status, in order to compile and develop
adapted adequate questionnaires for elderly people of Georgian
population.

Our research is the first study of the elderly nutrition in Geor-
gia. We have analyzed more than 150 questionnaires of 15 types
and selected the standard methods for daily and usual eating as-
sessment, also, Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-
SF). For final adaptation purpose of selected and compiled/de-
veloped questionnaires we have used the study group formed
for the nutritional status assessment in Georgian healthy elderly

(Study group ≥ 60 y (n=75) - men (n=14) and women (n=61);
Subgroup <75 y (n=64) - men (n=9) and women (n=55); Sub-
group $75+$ y (n=11) - men (n=5) and women (n=6)).

The compiled/developed questionnaire consists of 3 parts: 1.
Historical Data - includes elements of Health/Medical, Social-
Economic, Drug/Medication and Diet histories; 2. Multiple-
Pass approach 24-hour Recall (5 steps, 4 nonconsecutive days);
3. Adapted Food Frequency Questionnaire – 42 item non-quant-
itative or semi-quantitative, open-ended, “face-to-face” inter-
viewer-administered questionnaire.

Compiled and developed adequate questionnaire for elder-
ly people of Georgian population allows Georgian medical
professionals to use of ready-made reliable/relevant dietary
assessment tools in practice. Adaptation of the adequate ap-
proach considering specificity of Georgian population is the
successful experience for farther studies, also, the best moti-
vation for Georgian practitioners or researchers on proceed
to develop these tools.

Keywords: elderly nutritional status, nutritional assessment,
dietary assessment, dietary questionnaire, Food Frequency
Questionnaire.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА И АДАПТАЦИЯ ИНСТРУМЕНТОВ ДИ- ЕТ-ОЦЕНКИ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ ЛИЦ В ГРУЗИИ

Малазония М.О., Двали Г.Н., Табагари С.И.,
Табагари Н.С.

Медицинский университет Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Сохранение здоровья, функциональной независимости и
качества жизни пожилых требует понимания/осмысления
нутриционных потребностей лиц старшего возраста.

Цель исследования - поиск и анализ инструментов диет-
оценки существующих в современной медицинской литера-
туре предназначенных для оценки нутриционного статуса,
составления и разработки адаптированного адекватного во-
просника для пожилых людей грузинской популяции.

Проведенное исследование – первая попытка определе-
ния нутриционного статуса пожилых и лиц старческого
возраста в Грузии. В ходе исследования проанализиро-
вано 150 вопросников 15 типов, в результате отобраны
стандартные методы оценки дневного и обычного пи-
тания, а также вопросник мининутриционной оценки
(краткая форма). Для окончательной адаптации разрабо-
танного вопросника использовали исследуемую группу,
которую сформировали после оценки нутриционного ста-
туса 75 здоровых пожилых лиц ≥ 60 лет (14 мужчин, 61
женщина).

Разработанный вопросник состоит из трёх частей: 1.
Анамнестические данные – элементы медицинской, соци-
ально-экономической, используемых лекарств и диет-исто-
рии; 2. 24-часовое воспроизведение питания - многократный
многоходовой опрос (5 ступеней, 4 последовательных
дня); 3. Адаптированный вопросник частоты питания – 42
единиц, неколичественный или полуколичественный, с от-
крытым концом, лицом к лицу с респондентом, управляе-
мый интервьюером.

Адекватный вопросник, разработанный для пожилых лиц
грузинской популяции позволит профессионалам в Грузии
использовать на практике разработанный надёжный вопро-

სნიკ. Адаптация адекватного подхода, учитывающего особенности населения Грузии, является успешным опытом для дальнейших исследований, а также, лучшей мотивацией для практиков и исследователей в Грузии продолжить развитие этих инструментов.

რეზიუმე

დიეტური შეფასების ინსტრუმენტების შემუშავება და ადაპტაცია ხანდაზმულებისთვის საქართველოში

მ.მაღლაზონია, გ.დვალი, ს.თაბაგარი, ნ.თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ხანდაზმულებში ჯანმრთელობის, ფუნქციური და მოუკიდებლობის და ცხოვრების ხარისხის შენარჩუნება მოითხოვს უფროსი ასაკის ადამიანების ნუტრიციული საჭიროებების გააზრებას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს თანამედროვე სამედიცინო ლიტერატურაში არსებული ნუტრიციული სტატუსის შეფასებისთვის გამოიხნული დიეტური შეფასების ინსტრუმენტების მოძიება და გაანალიზება ქართული პოპულაციის ხანდაზმული პირებისთვის ადაპტირებული ადეკვატური კითხვარის შედგენა-შემუშავებისთვის.

ნაშრომი წარმოადგენს საქართველოში ხანდაზ-

მულთა ნუტრიციული სტატუსის პირველ კვლევას. გაანალიზებულია 15 ტიპის 150-ზე მეტი კითხვარი, რის შედეგადაც შეირჩა სტანდარტული მეთოდები დიეტური და ჩვეული კვების შესაფასებლად და მინი ნუტრიციული შეფასების კითხვარი (მოკლე ფორმა). შემუშავებული კითხვარის საბოლოო ადაპტაციისთვის ჩამოყალიბებული იყო საკვლევი ჯგუფი, ≥ 60 წ. 75 პირი - 14 მამაკაცი და 61 ქალი.

შემუშავებული კითხვარი შედგება 3 ნაწილისგან: 1. ანამნეზური მონაცემები, რომელიც გულისხმობს ჯანმრთელობის/სამედიცინო, სოციალურ-ეკონომიკური, წამალსარგებლობის და დიეტ-ისტორიების ელემენტებს; 2. კვების 24-საათიანი აღწარმოება - მრავალსვლიანი გამოკითხვა (5 საფეხური, 4 არათანმიმდევრული დღე); 3. ადაპტირებული კვების სისწირის კითხვარი - 42 ერთეულიანი, არაროდენობრივი ან ნახევრად როდენობრივი, ღია დაბოლოებით, რესპონდენტთან პირისპირ, ინტერვიუერის მიერ წარმართული.

ქართული პოპულაციის ხანდაზმული პირებისთვის ადეკვატური კითხვარი საქართველოში პროფესიონალებს საშუალებას აძლევს პრაქტიკაში გამოიყენონ უკვე მზა სანდო/შესაბამისი კითხვარი. საქართველოს პოპულაციის თავისებურების გათვალისწინებით ადეკვატური მიდგომის ადაპტაცია არის წარმატებული გამოცდილება შემდგომი კვლევებისთვის, აგრეთვე საუკეთესო მოტივაცია საქართველოს პრაქტიკოსებისა და მკვლევარებისთვის ამ ინსტრუმენტების განვითარების გასაგრძელებლად.

DIRECT MEASURED AND ALTERNATIVE ANTHROPOMETRIC INDICES IN GEORGIAN HEALTHY ELDERLY POPULATION: RELIABILITY/VALIDITY OF ASSESMENT TOOLS

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Modern anthropometry is not just the field of science or tool for determining the sizes of the human body's parts. Assessment of anthropometric aspects of common health problems is a significant task for clinical medicine. According to ABCD approach [14, 19], anthropometry is an essential method for assessing the individual and population's nutritional status in combination with laboratory, clinical and dietary assessment. However, potentials of anthropometry increased in assessing different health problems and disorders, e.g. atherosclerosis-related, cognitive, osteoporosis, poor activity and all-cause mortality in elderly [21]. Anthropometric measures can be recommended as good predictors of prefrailty/frailty in older adults [4].

Older adults are the most rapidly growing population in developed countries. A similar picture is observed in Georgia. According to the National Statistics Office of Georgia and the United Nations Population Found Office in Georgia [2], based on the 2014 General Population Census Data, in 2050 from every four person one

will be elder. However, little attention has been paid to nutrition assessment, including anthropometric aspects of the Georgian elderly population and this issue has not yet been studied.

Based on the above, the anthropometric assessment of the elderly in Georgian population is a very actual medical and, at the same time, a large-scale social-economic problem. Consequently, the aim of the research was standard and alternative measurement of anthropometric indices in Georgian healthy elderly population for determining the reliability/validity of the widely used and recognized assessment tools.

Material and methods. Research on the anthropometric assessment as the part of nutritional status assessment of Georgian elderly people was planned at the David Tvildiani Medical University, Tbilisi. This part of study was dedicated to assessing direct measured and alternative anthropometric indices for determining the validity of the recognized equations in practically healthy elderly people of Georgian population. At the moment

of the research start (2011) universal health care program did not work [26], that's why we have proposed to the elderly from several organizations/unions to participate in the study. Based on preliminary data, more than 500 persons have been selected.

Finally the research/study group has been developed using the exclusion criteria and people with following conditions and diagnosis were not able to get involved in the study: age under 60 y, dementia, chronic alcoholism, oncological diagnosis, diabetes mellitus, heart, lung, liver or kidney failure; myocardial infarction, brain stroke or surgical intervention (during last 6 months), chronic infections, chronic diseases in the acute phase, swallowing difficulties, oral and dental severe disorders, maldigestion and/or malabsorption, restrictive diets, medication (which affects the balance of nutrients, patient memory and concentration capacity); also, lack of interest on participating in the study. It is noteworthy that the 60-75 years old employed men had the lowest interest for involvement in the research, also those who did not want to publicly disclose their nourishment.

After signing an Informed Consent 60-85 years old 75 persons (with different physical and social activity) were involved in the study: Study group ≥ 60 y (n=75): men (n=14; 18.7%); women (n=61; 81.3%). Subgroup <75 y (n=64; 85.3%): men (n=9; 14.1%); women (n=55; 85.9%). Subgroup $75+$ y (n=11; 14.7%): men (n=5; 45.5%) and women (n=6; 54.5%).

Methods: the cross-sectional study examined the direct measured and alternative anthropometric indices in Georgian healthy elderly.

For Anthropometric assessment we used: 1. Standard measurements: weight, height, waist circumference (WC) and hip circumference (HC), mid arm/mid upper arm circumference (MAC/MUAC), triceps skinfold thickness (TSF), body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), Arm Muscle Area (AMA) – using standard methods and tools for measurable values and standard formulas for calculating values [21, 27].

2. Alternative measurements: demispan, demispan equivalent height (DEH), demispan equivalent BMI (DE BMI), Mindex (for women), Demiquet (for men), using Bassey's equations [1, 21].

$$\begin{aligned} \text{DEH for men (cm)} &= (1.40 \times \text{demispan (cm)}) + 57.8; \\ \text{for women (cm)} &= (1.35 \times \text{demispan (cm)}) + 60.0 \end{aligned}$$

$$\text{Demiquet} = \text{mass/demispan}^2 (\text{kg/m}^2);$$

$$\text{Mindex} = \text{mass/demispan} (\text{kg/m}).$$

For Statistical assessment we used: SPSS - all statistical tests were conducted in Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Continuous variables were characterized as means (\pm SDs) and categorical variables were determined as n (%). Independent samples T test and ANOVA – were used to compare groups by continuous variables, to determine how much of a variable's mean value is dissimilar in different groups (by age, sex, BMI); Pearson coefficient (correlation test) – to evaluate the association between the dependent variables, for measure the linear correlation between two continuous variables; BMI and DE BMI agreement was assessed by squared weighted kappa statistic [18], Paired Samples T test - to determine how two variables (e.g. direct measured height and demispan equivalent height, standard BMI and demispan equivalent BMI) are different from each other in one group; Bland and Altman - to assess revealed trends in difference and for graphical imagery [9].

Results and their discussion. Measured demispan and calculated demispan equivalent height and BMI, also mindex and demiquet data were presented as mean (standard deviation) (Table 1).

Considering the standard measurements data, the trend of excess weight and obesity was revealed in the practically healthy elderly. Based on BMI range according to WHO criteria, the data from 78.7% of participants' were above the norm, 21.3% - normal and 0 - below the norm. More detailed, with "normal weight" were diagnosed only <75 y old 11 participants (n=3 men, n=8 women) and $75+$ y old 6 person (n=3 men, n=3 women) – 17 (n=6 men, n=11 women) from 75 (n=14, n=61 women). All other participants were diagnosed with "overweight" (<75 y n=4 men, n=19 women; $75+$ y n=1 men, n=2 women) and "obesity" (<75 y n=2 men, n=28 women; $75+$ y n=1 men, n=1 women).

The evaluated correlation data between standard and alternative mass indexes on the one hand and, on the other hand, between mass indices and other anthropometric characteristics are presented in the Table 2.

Table 1, Anthropometry, measuring and computational standard and alternative values

Characteristics, Indices	men			women			Study group Total (n=75)
	<75 (n=9)	≥ 75 (n=5)	All (n=14)	<75 (n=55)	≥ 75 (n=6)	All (n=61)	
Weight	82,9 (10,4)	77,8 (10,7)	81,1 (10,4)	79,4 (15,5)	69,3 (13,6)	78.5 (15.5)	78.9 (14.7)
Height	1,7 (0,1)	1,7 (0)	1,7 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)
Demispan	81,0 (3,3)	81,6 (4,2)	81,2 (3,5)	74,8 (3,7)	74,0 (3,8)	74.7 (5,6)	75.9 (4.4)
BMI	27,4 (3,6)	25,8 (2,8)	26,8 (3,3)	30,6 (5,6)	27,2 (4,8)	30.2 (5,6)	29.6 (5.4)
DE H	1,7 (0)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,6 (0,1)	1,6 (0,1)	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)
DE BMI	28,3 (3,7)	26,2 (2,7)	27,6 (3,5)	30,6 (5,6)	27,2 (5,5)	30.2 (5,6)	29.7 (5.4)
Mindex				106,1 (19,4)	93,9 (18,8)	104.9 (19,6)	104.9 (19,6)
Demiquet	126,8 (18,3)	96,6 (48,8)	116,0 (34,1)				116.0 (34.1)

measuring: Weight (kg), Height (m), Demispan (cm); computational: BMI – body mass index (kg/m^2), DE H – demispan equivalent height (m), DE BMI - demispan equivalent body mass index (kg/m^2), Mindex (for women, kg/m), Demiquet, (for men, kg/m^2)

Table 2. Correlation between anthropometric characteristics

	men				women			
	<75 (n=9)		≥75 (n=5)		<75 (n=55)		≥75 (n=6)	
	BMI	D.quet	BMI	D.quet	BMI	Min.	BMI	Min.
Weight	.874**	.800**	.950*	.388	.937**	.966**	.944**	.962**
Height	-.377	-.393	.469	.170	.012	.142	.207	.426
BMI	1	.949**	1	.404	1	.982**	1	.945**
Demispan	-.359	-.519	.440.	.067	.080	.132	-.069	-.234
DE H	-.411	-.591	.482	.095	.090	.144	-.098	-.262
DE BMI	.970**	.982**	.983**	.456	.983**	.998**	.933**	.988**
Mindex					.982**	1	.945**	1
Demiquet	.949**	1	.404	1				
WC	.891**	.776*	.872	.116	.839**	.859**	.860*	.945**
HC	.857**	.743*	.960**	.274	.927**	.951**	.945**	.950**
WHR	.508	.470	.638	-.260	.067	.066	.038	.064
MAC	.315	.158	.732	.795	.812**	.805**	.888*	.950**
TSF	-.368	-.317	.578	.916*	.634**	.648**	.439	.654
AMA	.428	.287	.537	.366	.681**	.659**	.933**	.904*

** - correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) and *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed); anthropometric characteristics: Weight, Height, BMI – body mass index, Demispan, DE H – demispan equivalent height, DE BMI – demispan equivalent body mass index, Mindex for women, Demiquet for men, WC – waist circumference, HC – hip circumference, WHR – waist to hip ratio, MAC – midarm circumference, TSF – triceps skinfold, AMA- arm muscle area

Table 3. Paired Samples Statistics, Correlation and Test

			Paired Samples Statistics				Paired Samples Correlations		Paired Samples Test			
			N	Mean	Std.D.	Std. Er. mean	Corr.	Sig.	Paired Differences			Sig. (2-tailed)
									Mean	Std.D.	Std.Er. mean	
All	Pair 1	Height DE H	75	1.633	.074	.009	.899	.000	.003	.032	.004	.355
			75	1.630	.065	.007						
	Pair 2	BMI DE BMI	75	29.607	5.418	.6256	.979	.000	-.133	1.112	.128	.303
			75	29.740	5.357	.6186						
MEN	Pair 1	Height DE H	14	1.738	.052	.014	.772	.001	.019	.033	.009	.058
			14	1.719	.045	.012						
	Pair 2	BMI DE BMI	14	26.821	3.329	.890	.973	.000	-.764	.797	.213	.003
			14	27.586	3.454	.923						
WOMEN	Pair 1	Height DE H	61	1.609	.054	.007	.822	.000	.000	.031	.004	1.00
			61	1.609	.049	.006						
	Pair 2	BMI DE BMI	61	30.246	5.619	.719	.980	.000	.011	1.129	.145	.937
			61	30.234	5.611	.718						
<75	Pair 1	Height DE H	64	1.629	.071	.009	.915	.000	.003	.029	.004	.368
			64	1.626	.061	.008						
	Pair 2	BMI DE BMI	64	30.133	5.488	.686	.981	.000	-.123	1.051	.131	.351
			64	30.256	5.379	.672						
75+	Pair 1	Height DE H	11	1.658	.087	.026	.830	.002	.005	.049	.015	.766
			11	1.654	.081	.025						
	Pair 2	BMI DE BMI	11	26.546	3.912	1.180	.939	.000	-.191	1.480	.446	.678
			11	26.736	4.296	1.295						

Comparison of Height and demispan equivalent height (DEH), body mass index (BMI) and demispan equivalent body mass index (DE BMI)

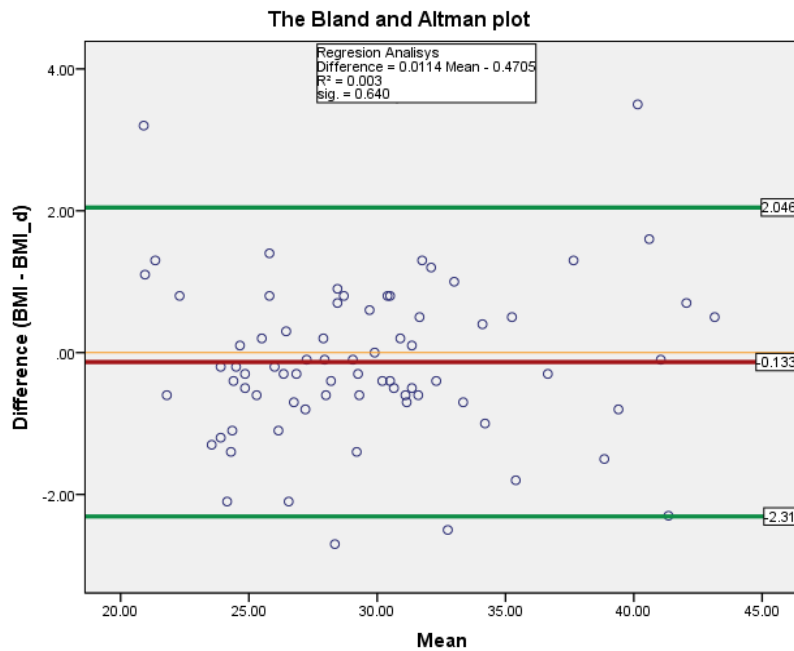


Fig. 1. Bland and Altman plot analysis. Differences between BMI and demispan equivalent BMI (BMI_d on figure)

Table 4. Unstandardized and Standardized Coefficients

Model	B	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		Std. Error	Beta			
1	(Constant)	-.470	.731		-.643	.522
	Mean	.011	.024	.055	.468	.641

The Kappa Statistic (Cohen’s Unweighted Kappa) was used to test interrater reliability (for BMI and DE BMI) and the determined index was 0.8518. Paired Samples T test was used for comparison of several results obtained from direct measuring and valid equations. how the two variables – height and demispan equivalent height, or BMI and demispan equivalent BMI - are different from each other in one group. Statistically significant difference between the BMI and DE BMI was determined only for men (i.e. sex-specific difference) and there were no age-specific significant differences (Table 3).

According to the Paired Samples Test results (Table 3, “ALL”), $p=0.30>0.05$ which confirms that there were no difference (difference is significant at $p<0.05$) between two methods (between direct measured BMI and alternative DE BMI). Accordingly, Graphical analysis of Bland and Altman agreement was acceptable.

As shown in the Fig., low and high BMI were characterized by the same scattering of differences between methods and there were no trends in differences between BMI and DE BMI. This result was confirmed with correlation analysis where the Beta coefficient was 0.641 (see Table 4) and the bias (Fig. 1) was quite small (-0.0133).

Our research is the first study of the elderly anthropometry in Georgia that implies following: we did not have anthropometric characteristics obtained by standard measurement before the start of our study; At the same time, the alternative indices were never determined in Georgian elderly. So the prerequisite of research can be described as follows: on the one hand, absence of population-specific measurements, standard anthropometric characteristics and the impossibility of comparison our results

with the previous study findings, on the other hand, necessity of caution for using alternative indices because there was no evidence of validity of these indices in Georgian elderly population.

Anthropometry is simultaneously simple, quick, inexpensive, the most reliable and specific indicator of malnutrition in elderly [13]. Human body anthropometric characteristics are changed during the process of physiologic ageing. Especially noteworthy the changes of standing height and accompanying measuring errors that are related to the kyphoscoliosis and often becomes the puzzle in clinical and research practices. Therefore anthropometric aspects and common health problems in older adults are particularly different [21].

BMI was suggested as a measure of chronic energy deficiency in adults [23], as a measure of body fatness [5]. However, e.g. comparison of BMI and i.e. “fat indices” (percent body fat (PBF) and fat mass index (FMI)) revealed a limitation of BMI [20]. Correlation between the BMI and the survival in elderly requires more liberal dependence on the overweight and obesity thresholds [6]. At the same time, obesity is modifiable risk factor for morbidity and mortality and population level reduction in obesity could increase life-years lived in good health [24].

So, selecting the optimum anthropometric method in elderly depends on the purpose and good understanding of practical and theoretical limitations. The considering variables include height, weight, body mass index (BMI) and alternative indices [16]. Direct or alternative anthropometric measurements are significant to assess risk for malnutrition [15] and alternative indices reflect the possibility for accurately evaluation of elderly nutrition.

Demi-span – the distance from medial line of sternal notch to finger roots along stretched out arm - is a practical alterna-

tive measurement of skeletal size [1]. Demispan was suggested as the most sustainable anatomic characteristic against to age-related changes that can be used to evaluate the altered height of the older people and to calculate demispan equivalent height and, accordingly, BMI using validated equations. Comparison of standing height, estimated current height and demispan estimated height revealed preference of demispan estimated height when calculating BMI to assess nutritional status, especially, in elderly [17]. Inaccurate estimation of height causes an age-revealed misclassification of undernutrition and obesity. Therefore patients at true risk cannot receive adequate assessment and management [8]. For more accuracy, it is recommended to use the Mindex and the Demiquet as an alternative index for women and men respectively instead of BMI in the elderly [21].

Thus, BMI is no longer the only and absolute diagnostic criteria for malnutrition [3,25] and requires a different interpretation for elderly people. Despite this, BMI is included in malnutrition risk assessment tools [3,22,25] as an informative, simple, available and inexpensive weight to height index using direct measurement or alternative method.

Therefore we needed to select adequate/optimal methods for standard and alternative measurement of anthropometric indices, determining the reliability/validity of the widely used and recognized equations and use it for the first time in the Georgian healthy elderly population. We knew well that, for the maximal accuracy, population- and age-specific equations are necessary [10, 12]. But we did not have any previous studies confirming reliability/validity of any equation. Therefore we choose the most widely used Bassey's validated equations [1].

Participants of our research were not bed-ridden patients, they were practically healthy elderly without difficulties of standing due to obvious spinal deformities, weakness, pain and disability. However, it is not yet clear whether demi-span should be used in the absence of a valid height measurement or as the measure of choice for older people [11]. Therefore we used demi-span to estimate height and BMI. Considering that BMI traditional standard weight to height index, we used mindex and demiquet for women and men respectively as alternative mass indices [21].

The findings of our study have shown that BMI is not height-dependent variable, moreover, BMI as mindex and demiquet is a mass/weight-dependent anthropometric characteristic. BMI, demiquet and mindex had nearly same correlation with other anthropometric parameters (especially for women).

High correlation between direct measured/calculated BMI and demispan equivalent BMI were confirmed by Pearson coefficient 0.979 ($p < 0.01$). High agreement between two methods were confirmed by following:

The Cohen's Unweighted Kappa index was 0.8518, considering that observed possible maximum 0.9526 (0.01 – 0.20 slight agreement, 0.21 – 0.40 fair agreement, 0.41 – 0.60 moderate agreement, 0.61 – 0.80 substantial agreement, 0.81 – 1.00 almost perfect or perfect agreement) [18].

According to the Paired Samples Test results, there were no difference between direct measured BMI and alternative DE BMI. Statistically significant difference between the BMI and DE BMI was determined only for men (0.003 - difference is significant at $p < 0.05$). However, there were only 14 men in our research group and the use of this method recommended in a larger group.

Considering that correlation coefficient only measures the strength of a relationship (not the agreement) between e.g. BMI and DE BMI, moreover, high correlation does not necessarily mean a perfect agreement [7] between BMI and DE BMI, we

used Bland and Altman agreement analysis method [9]. Graphical analysis (Figure 2) demonstrated the absence of the trends in differences between BMI and DE BMI.

Consequently, we convinced that these two methods – the standard direct measurement of body mass index and the calculating of alternative BMI using demi-span - have similar results in Georgian healthy elderly.

Conclusion. Our research is the first study of the anthropometry as the part of nutritional status assessment in Georgian elderly that implies the first using of standard (WC, HC, MAC/MUAC, TSF, BMI, WHR, AMA) and alternative (demispan, DEH, DE BMI, Mindex, Demiquet) indices, the first determining the reliability/validity of the widely used and recognized assessment tools.

The findings of our research confirm that Demi-span is a reliable measure of stature in Georgian healthy elderly. Demiquet and Mindex are useful indices for our population and suitable for use in clinical practice and in the study of the Georgian elderly when the use of standard weight to height indices may be questionable.

Considering to results of statistical analysis, strength of correlation and agreement between direct measured BMI and alternative BMI confirms that the Bassey's equation is valid for Georgian healthy elderly, Demispan equivalent height and BMI is reliable and, accordingly, useful in case of lack of standard calculations or to avoid errors of direct measurements.

However, further studies with higher subject numbers are needed to confirm our findings. Additional studies covering other communities in Georgia with different socioeconomic and ethnic composition, also, with different diseases would be necessary to obtain a better anthropometric characterization of the Georgian elderly.

REFERENCES

1. Bassey EJ. Demi-span as a measure of skeletal size // *Ann Hum Biol* 1986; 13:499-502.
2. Bruijn B, Chitanava M, Ageing and older persons in Georgia, An Overview Based on the 2014 General Population Census Data, Tbilisi 2017, National Statistics Office of Georgia, United Nations Population Fund (UNFPA) Office in Georgia.
3. Cederholm T, Bosaeus I, Barzzoni R, et al., Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement // *Clinical Nutrition* 34 (2015) 335-340.
4. Closs V E, Ziegelmann PK, Flores JHF et al, Anthropometric measures and frailty prediction in the elderly: an easy-to-use tool // *Current Gerontology and Geriatrics Research*, Volume 2017, Article ID 8703503, 8 pages.
5. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC., Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas, *British Journal of Nutrition* (1991), 65, 105-114.
6. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ et al, Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75 // *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(2):234-241.
7. Frid H, Adolfsson ET, et al, Agreement between different methods of measuring height in elderly patients // *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 504–11.
8. Gavriilidou NN, Pihlsgård M, Elmståhl S. High degree of BMI misclassification of malnutrition among Swedish elderly population: Age-adjusted height estimation using knee height and demispan // *European Journal of Clinical Nutrition* (2015) 69, 565–571.
9. Giavarina D, Understanding Bland Altman analysis // *Biochem Med (Zagreb)*. 2015 Jun; 25(2):141–151.

10. Hirani V, Aresu M, Development of new demi-span equations from a nationally representative sample of older people to estimate adult height // *J Am Geriatr Soc.* 2012 Mar; 60(3):550-4.

11. Hirani V, Mindell J, A comparison of measured height and demi-span equivalent height in the assessment of body mass index among people aged 65 years and over in England // *Age and Ageing* 2008; 37:311-317

12. Hirani V, Tabassum F, Aresu M, et al, Development of New Demi-Span Equations from a Nationally Representative Sample of Adults to Estimate Maximal Adult Height // *J Nutr.* 2010 Aug; 140(8):1475-80.

13. Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M, Descriptive anthropometric reference data for older Americans // *J Am Diet Assoc.* 2000 Jan; 100(1):59-66

14. Lee RD, Neiman DC, Nutritional assessment, 1996 sec.ed., p.1-659

15. Lorini C, Collini F, Castagnoli M, et al, Using alternative or direct anthropometric measurements to assess risk for malnutrition in nursing homes // *Nutrition* 30 (2014) 1171–1176

16. Madden AM, Smith S, Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables // *J Hum Nutr Diet.* 2016 Feb; 29 (1):7-25.

17. McDougall KE, Stewart AJ., Argiriou AM, et al, Comparison of three methods for measuring height in rehabilitation inpatients and the impact on body mass index classification: An open prospective study // *Nutrition & Dietetics* 2018; 75: 123–128.

18. McHugh ML. , Interrater reliability: the kappa statistic // *Biochem Med (Zagreb).* 2012 Oct; 22(3): 276–282; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900052/>

19. Mueller C, Compher C, Ellen DM et al, Nutrition screening, assessment and intervention in adults, A.S.P.E.N. Clinical Guidelines // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol.35, No.1, January 2011, 16-24

20. Pelrtz G, Aguirre MT, Sanderson M et al, The role of fat mass index in determining obesity // *Am J Hum Biol.* 2010; 22(5):639-647. doi:10.1002/ajhb.21056

21. Preedy V.R. (editor), *Handbook of Anthropometry: physical measures of human form in health and disease*, Springer, Anthropometric aspects and common health problems in older adults, pp.1415-1433, Chapter First online : 12 January 2012

22. Rabito El, Marcadenti A, da Silva Fink J, et al, Nutritional Risk Screening 2002, Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, and Malnutrition Universal Screening Tool are good predictors of nutrition risk in an emergency service // *Nutr Clin Pract.* 2017 Aug; 32(4):526-532.

23. Shetty PS, James WPT, Body mass index – a measure of chronic energy deficiency in adults // *FAO Food and Nutrition Paper* 56, Rome, 1994, chapter 1

24. Stenholm S, Head J, Kivimaki M, et al, Smoking, physical inactivity and obesity as predictors of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multicohort study // *Int J Epidemiol* (2016) 45 (4): 1260-1270.

25. White JV., Guenter P, Jensen G, et al, Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition) // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Vol.36, No.3, May 2012, 275-283

26. WHO/Europe, Working towards universal health coverage in Georgia
<http://www.euro.who.int/en/countries/georgia/news/news/2018/6/working-towards-universal-health-coverage-in-georgia>

27. WHO Expert Committee, Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, 854).

SUMMARY

DIRECT MEASURED AND ALTERNATIVE ANTHROPOMETRIC INDICES IN GEORGIAN HEALTHY ELDERLY POPULATION: RELIABILITY/VALIDITY OF ASSESMENT TOOLS

Malazonia M., Dvali G., Tabagari S., Tabagari N.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of the research was standard and alternative measurement of anthropometric indices in Georgian healthy elderly population for determining the reliability/validity of the widely used and recognized assessment tools.

Our research is the first study of the anthropometry as the part of of nutritional status assessment in Georgian elderly. For anthropometric assessment we first time used 1. Standard measurements (weight, height, WC, HC, MAC /MUAC, TSF, BMI, WHR, AMA using standard methods and tools for measurable values and standard formulas for calculating values), and 2. Alternative measurements (demispan, demispan equivalent height and BMI (DEH, DE BMI), Mindex for women, Demiquet for men. using Bassey's equations).

Our study group formed for the nutritional status assessment in Georgian healthy elderly (Study group ≥ 60 y (n=75): men (n=14); women (n=61). Subgroup <75 y (n=64): men (n=9); women (n=55); Subgroup 75+ y (n=11); men (n=5); women (n=6)).

Based on BMI range, the data from 78.7% of participants' were above the norm, 21.3% - normal and 0 - below the norm. The findings of our study have shown that BMI is not height-dependent variable, moreover, BMI as mindex and demiquet is a mass/weight-dependent anthropometric characteristic. BMI, demiquet and mindex had nearly same correlation with other anthropometric parameters (especially for women). High correlation between direct measured/calculated BMI and DE BMI were confirmed by Pearson coefficient 0.979 ($p < 0.01$). The Cohen's Unweighted Kappa index was 0.8518 (0.81 – 1.00 almost perfect or perfect agreement). According to the Paired Samples Test results, there were no difference between BMI and DE BMI. Statistically significant difference between the BMI and DE BMI was determined only for men (0.003 - difference is significant at $p < 0.05$). However, there were only 14 men in our research group and the use of this method recommended in a larger group. Graphical Bland and Altman agreement analysis demonstrated the absence of the trends in differences between BMI and DE BMI.

The findings of our research confirm that Demi-span is a reliable measure of stature in Georgian healthy elderly. Demiquet and Mindex are useful indices for our population and suitable for use in clinical practice and in the study of the Georgian elderly when the use of standard weight to height indices may be questionable. Considering to results of statistical analysis, strength of correlation and agreement between direct measured BMI and alternative BMI confirms that the Bassey's equation is valid for Georgian healthy elderly, Demispan equivalent height and BMI is reliable and, accordingly, useful in case of lack of standard calculations or to avoid errors of direct measure-

ments. However, further studies with higher subject numbers are needed to confirm our findings. Additional studies covering other communities in Georgia with different socioeconomic and ethnic composition, also, with different diseases would be necessary to obtain a better anthropometric characterization of the Georgian elderly.

Keywords: elderly, nutritional status, anthropometric assessment, weight, height, body mass index, demispan, demispan equivalent height, demispan equivalent body mass index, minindex, demiquet, waist circumference, hip circumference, waist to hip ratio, triceps skinfold thickness, mid arm/mid upper arm circumference, arm muscle area.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕРЕННЫЕ ПРЯМЫМ СПОСОБОМ И АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ СРЕДИ ЗДОРОВЫХ ПОЖИЛЫХ В ГРУЗИИ: НАДЕЖНОСТЬ ИНСТРУМЕНТОВ ОЦЕНКИ

Малазония М.О., Двали Г.Н., Табагари С.И.,
Табагари Н.С.

Медицинский университет Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось измерение антропометрических индексов стандартными и альтернативными методами среди здоровых пожилых лиц в Грузии для установления надёжности широко используемых и признанных инструментов.

Исследование посвящено антропометрии, как части оценки нутриционного статуса пожилых лиц в Грузии. Для антропометрической оценки использованы: стандартные измерения (вес, рост, окружность талии, бедра и средней части плеча, толщина складки кожи трёхглавой мышцы, индекс массы тела - ИМТ, соотношение талии и окружности бёдер, площадь мышцы плеча – с использованием стандартных инструментов и методов для измеряемых величин, стандартных формул для вычисляемых величин) и альтернативные измерения (полу-расстояние, полу-расстоянию эквивалентная высота - ПЭВ и полу-расстоянию эквивалентный индекс массы тела - ПЭ ИМТ, Миндекс для женщин, Демиквет для мужчин с использованием формул Бассей).

Для оценки нутриционного статуса здоровых пожилых лиц сформирована исследуемая группа - ≥ 60 лет ($n=75$) – 14 мужчин, 61 женщина.

Опираясь на диапазон ИМТ, показатели 78,7% участников исследования были выше нормы, 21,3% - нормальные. Результаты проведенного исследования показали, что ИМТ не является переменной величиной, зависимой от высоты, более того, ИМТ, также, как и Миндекс и Демиквет, является антропометрическим показателем, который зависит от веса/массы тела. ИМТ, Миндекс и Демиквет имели почти одинаковую корреляцию с другими антропометрическими параметрами (особенно, у женщин). Высокая корреляция между ИМТ и ПЭ ИМТ подтвердилась с помощью коэффициента Пирсона 0.979 ($p<0.01$). Индекс Кохен Каппа составил 0.8518. Согласно результатам теста парных образцов, различия между ИМТ и ПЭ ИМТ не обнаружено. Статистически значительное различие обнаружено только у мужчин (0.003 – различие достоверное, при $p<0.05$). Однако в исследуемой группе было всего 14 мужчин, а использование метода рекомендовано для более большой группы. Графи-

ческий анализ согласия Бланда и Алтмана показывает отсутствие тенденции различия между ИМТ и ПЭ ИМТ.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что полу-расстояние является надёжным измерением высоты для здоровых пожилых лиц в Грузии. Миндекс и Демиквет полезные индексы для грузинской популяции и являются соответствующими для использования в клинической практике при исследовании пожилых лиц в Грузии. Учитывая результаты статистического анализа, прочность корреляции и соответствия между измеренным прямым способом ИМТ и альтернативным ПЭ ИМТ подтверждает, что формула Бассей заслуживает доверия для использования среди здоровых пожилых грузинской популяции. ИМТ и ПЭ ИМТ являются надёжными и, соответственно, полезными в случае недостатка стандартных вычислений или при ошибках прямого измерения.

რეზიუმე

პირდაპირი წესით გაზომილი და ალტერნატიული ანთროპომეტრიული ინდექსები ქართული პოპულაციის ჯანმრთელ ხანდაზმულებში: შეფასების ინსტრუმენტების საიმედოობა/სანდოობა

მ.მალაზონია, გ.დვალი, ს.თაბაგარი, ნ.თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქართული პოპულაციის ჯანმრთელ ხანდაზმულ პირებში ანთროპომეტრიული ინდექსების სტანდარტული და ალტერნატიული მეთოდებით გაზომვა ფართოდ გამოყენებადი და აღიარებული შეფასების ინსტრუმენტების საიმედოობის დასადგენად.

კვლევა წარმოადგენს ქართველ ხანდაზმულთა ნუტრიციული სტატუსის შეფასების პირველ ცდას. ანთროპომეტრიული შეფასებისთვის გამოყენებულია სტანდარტული გაზომვები (წონა, სიმაღლე, თეძოს, წელის და შუამხრის გარშემოწერილობა, სამთავა კუნთის კანის ნაკეცის სისქე, სხეულის მასის ინდექსი (სმი), წელისა და თეძოს გარშემოწერილობათა ფარდობა, მხრის კუნთის ფართობი - გაზომვადი სიდიდეებისათვის სტანდარტული ინსტრუმენტების და მეთოდების გამოთვლითი სიდიდეებისათვის სტანდარტული ფორმულების გამოყენებით) და ალტერნატიული გაზომვები (ნახევარმანძილი, ნახევარმანძილის ექვივალენტური სიმაღლე (ნეს) და სხეულის მასის ინდექსი (ნესმი), მინდექსი ქალებისთვის და დემიკვეტი მამაკაცებისთვის ბასეის ფორმულის გამოყენებით).

საკვლევი ჯგუფი ჩამოყალიბდა საქართველოს ჯანმრთელ ხანდაზმულებში ნუტრიციული სტატუსის შესაფასებლად და შედგებოდა 75 ხანდაზმულ პირისგან ≥ 60 წ. ასაკის - 14 მამაკაცი და 61 ქალი.

სმი-ს დიაპაზონზე დაყრდნობით, კვლევის მონაწილეთა 78,7%-ის მონაცემი იყო ნორმალური, 21,3% ნორმალური. შედეგებმა აჩვენა, რომ სმი არ არის სიმაღლეზე დამოკიდებული ცვლადი, უფრო მეტიც, სმი, ისევე, როგორც მინდექსი და დემიკვეტი, არის მასა/წონაზე დამოკიდებული ანთროპომეტრიული მახასიათებელი. სმი-ს, მინდექსს და დემიკვეტს ჰქონდა თითქმის ერთნაირი კორელაცია სხვა ანთროპომეტრიულ პარამეტრებთან (განსაკუთრებით, ქალებში).

მაღალი კორელაცია სმი-სა და ნესმი-ს შორის დადასტურდა პირსონის კოეფიციენტით 0.979 ($p < 0.01$). კოჰენ კაპას ინდექსმა შეადგინა 0.8518. დაწვეილებული ნიმუშების ტესტის შედეგების მიხედვით, განსხვავება სმი-სა და ალტერნატიულ ნესმი-ს შორის არ გამოვლინდა. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება დადგენილია მხოლოდ მამაკაცებში (0.003 – განსხვავება არსებითია, როცა $p < 0.05$). თუმცა საკვლევი ჯგუფში იყო მხოლოდ 14 მამაკაცი, ამ მეთოდის გამოყენება კი რეკომენდებულია უფრო დიდ ჯგუფში. ბლანდ და ალტმანის თანხმობის გრაფიკული ანალიზი აჩვენებს სმი-სა და ნესმი-ს შორის განსხვავების ტენდენციის არარსებობას.

ჩატარებული კვლევის შედეგები ადასტურებს, რომ ნახევარმანძილი არის სიმაღლის საიმედო/სანდო

საზომი ქართული პოპულაციის ჯანმრთელ ხანდაზმულებში. დემიქეთი და მინდექსი გამოყენებადი ინდექსებია საქართველოს პოპულაციისთვის და შესაფერისია კლინიკურ პრაქტიკაში გამოყენებისთვის ქართველ ხანდაზმულთა შესწავლისას, როცა წონისა-სიმაღლის სტანდარტული ინდექსები კითხვას ბადებს. სტატისტიკური ანალიზის შედეგების გათვალისწინებით, კორელაციის და თანხმობის სიმტკიცე პირდაპირ გაზომილ სმი-სა და ალტერნატიულ სმი-ს შორის ადასტურებს, რომ ბასეის ფორმულა სანდო ქართული პოპულაციის ჯანმრთელ ხანდაზმულებში. ნეს და ნესმი არის საიმედო და, შესაბამისად, სასარგებლო სტანდარტული გამოთვლების ნაკლებობის შემთხვევაში ან პირდაპირი გაზომვების შეცდომების შემთხვევათა თავის ასაცილებლას.

РОЛЬ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА И АКНЕ

Алгазина Т.О., Туир Г.З., Пшембаева С.А., Джетписбаева З.С., Батпенова Г.Р.

НАО «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

В последние годы исследователями получены данные, свидетельствующие, что витамин D является гормоном, который опосредует различные «неклассические» эффекты в органах и тканях. В частности, на страницах профессиональной печати активно обсуждается роль витамина D в поддержании нормального состояния кожи, а в случае его дефицита – в развитии кожных заболеваний. Основанием для рассмотрения этого аспекта функций витамина D служит тот факт, что в кераноцитах обнаружена экспрессия рецептора витамина D (VDR), который участвует в замедлении пролиферации и способствует дифференциации кератиноцитов [4].

Проведен ряд исследований, посвященных оценке дефицита витамина D в развитии ряда заболеваний кожи и эффективности его препаратов в лечении кожной патологии. Имеющиеся на сегодняшний день данные не дают полной характеристики роли витамина D в их патогенезе [5]. Более менее изучена зависимость развития псориаза от дефицита витамина D. Известно, что патогенез этого заболевания складывается из множества звеньев, среди них основными является нарушение кератинизации, проявляющееся в изменении дифференциации эпидермальных кератиноцитов и увеличении скорости клеточной пролиферации. По данным ряда исследователей [8,9], псориаз и дефицит витамина D имеют общие патогенетические звенья – к центральным механизмам, лежащим в основе их системных проявлений, относится низкоактивное генерализованное неспецифическое воспаление. Вышеизложенное послужило основанием для изучения роли дефицита витамина D в развитии псориаза. Бекировой

Э.Ю. [1] установлено, что у больных бляшечной формой псориаза в осенне-зимний период отмечается недостаточность витамина D, что вызывает снижение в сыворотке крови содержания прегормональной формы витамина D – 25(OH)D₃ и концентрации активного метаболита витамина D₃ – D-гормона (кальцитриола) 1,25(OH)2D₃. Автор отмечает, что по мере возрастания площади поражения кожи псориатическим процессом происходит значительное увеличение дефицита витамина D, как по содержанию прегормональной формы, так и активного метаболита. Исследователь указывает на сезонность дефицита витамина D у пациентов с псориазом – выявленная распространенность D-недостаточности/дефицита у таких больных в осенне-зимний период (октябрь-февраль) составила 62%. В другом исследовании [6] распространенность дефицита/недостаточности витамина D у пациентов с псориазом оказалась еще выше - 73,2%. Возможно, столь выраженные различия в показателях распространенности дефицита витамина D у пациентов с псориазом обусловлены тем, что в исследовании Бекировой Э.Ю. принимали участие пациенты только с кожными проявлениями псориаза, а во втором – в сочетании с артритом. Однако, исследования, посвященные оценке роли витамина D в развитии псориаза и в тяжести его течения немногочисленны.

Спорной является также роль дефицита витамина D в развитии акне. Как известно, ключевым звеном в патогенезе заболевания является фолликулярный гиперкератоз, что дает основание предполагать о роли витамина D в его развитии. Авторами [7] показано, что в патогенезе

этого заболевания значительная роль принадлежит бактерии *Propionibacterium acnes*. Результаты исследования [2] доказано, что активная форма витамина D способна ингибировать дифференциацию Th17, вызванную *Propionibacterium acnes*. В другой работе [3] показана чувствительность себоцитов к кальцитриолу, из чего следует, что аналоги витамина D могут эффективно применяться в лечении данного заболевания. Более того, исследованиями М.Т. Yildizgören и А.К. Torgal установлено, что у пациентов с акне уровень содержания витамина D в сыворотке крови ниже, чем у здоровых лиц [12]. Другие исследователи значимых различий по данному показателю между пациентами с акне и здоровыми лицами не выявили, однако отметили, что дефицит витамина D может принимать определенное участие в развитии акне, исходя из его антиоксидантной активности [10,11]. Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что данные о роли витамина D в развитии заболеваний кожи, согласно литературным данным, противоречивы, что диктует необходимость разработки новых, более эффективных схем лечения.

Целью исследования явилась оценка связи между плазменным уровнем витамина 25(OH)D в крови и развитием псориаза и акне.

Материал и методы. Исследование случай-контроль проведено на базе Центра дерматологии и профилактики болезней, передающихся половым путем г. Астаны. В исследовании приняли участие 40 больных, из них 20 (30,30%) пациентов с псориазом (I группа), 20 (30,30%) пациентов с акне (II группа). Контрольную группу составили 26 (39,39%) здоровых лиц. Критериями включения пациентов в исследование было наличие псориаза, либо акне, а также информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования явился регулярный прием препаратов, содержащих витамин D.

Возраст исследуемых в выборке варьировал в пределах от 28 до 53 лет, в среднем, составил $41,31 \pm 5,3$ лет. Различия в среднем возрасте между группами не выявлено: в I группе он составил $41,38 \pm 4,29$ г, во II группе – $40,98 \pm 4,88$, в группе контроля – $41,57 \pm 5,67$ г. ($p > 0,05$). Соотношение мужчин

и женщин в выборке составило 32 (48,48%) и 34 (51,52%) соответственно. Сопоставление гендерного состава групп исследования представлено в таблице 1.

Из данных таблицы следует, что значимые различия между группами по гендерному составу отсутствуют.

У всех участников исследования определен уровень содержания плазменного витамина 25(OH)D с помощью тест-системы «Elecsys» для биохимического анализатора «Cobas 411» (Roche, Швейцария). Показатели уровня витамина D представлены в таблице 2.

У больных псориазом рассчитан индекс PASI для определения тяжести заболевания. Полученные значения PASI приведены в таблице 3.

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением методов непараметрической статистики. Достоверность выявленных различий между группами оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи изучаемых параметров проводилась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с псориазом варьировал от 3,19 нг/мл до 38,60 нг/мл, в среднем, составил $26,11 \pm 1,1$ нг/мл, что соответствует недостаточности витамина. У лиц группы контроля уровень витамина D в плазме колебался в пределах от 19,44 до 42,11 нг/мл, в среднем, составил $32,11 \pm 2,14$ нг/мл, что соответствует нормальному уровню витамина. Соответственно, уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с псориазом был достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

При изучении распределения пациентов в I группе в соответствии с уровнем витамина D установлено, что только у 5 (25,0%) из них отмечался его нормальный уровень, тогда как в 13 (65,0%) случаях выявлен недостаток либо дефицит. В группе контроля недостаток витамина D выявлен у 3 (11,53%) обследованных, т.е. достоверно реже, чем в I группе ($p < 0,01$), дефицит ни в одном случае не выявлен. Соответственно, у 23 (88,46%) исследуемых из группы контроля уровень витамина D был в пределах нормы, что явля-

Таблица 1. Сопоставление гендерного состава групп исследования

Пол	Количество участников (абс./%)		
	I группа	II группа	Контрольная группа
мужской	10 (50,0)	9 (45,0)	13 (50,0)
женский	10 (50,0)	11 (55,0)	13 (50,0)
всего	20 (100,0%)	20 (100,0)	26 (100,0)

Таблица 2. Показатели уровня витамина D

Показатели	Уровень витамина D, нг/мл
Адекватный уровень (норма)	Более 30
Недостаточность	20-30
Дефицит	Менее 20,0

Таблица 3. Показатели индекса PASI у больных псориазом

Градация, баллы	Степень тяжести псориаза
0-10	легкое течение
11-30 баллов	средняя тяжесть процесса
31-72 балла	тяжелое течение

ется достоверно более высоким показателем в сравнении с I группой ($p < 0,01$) (рис. 1).

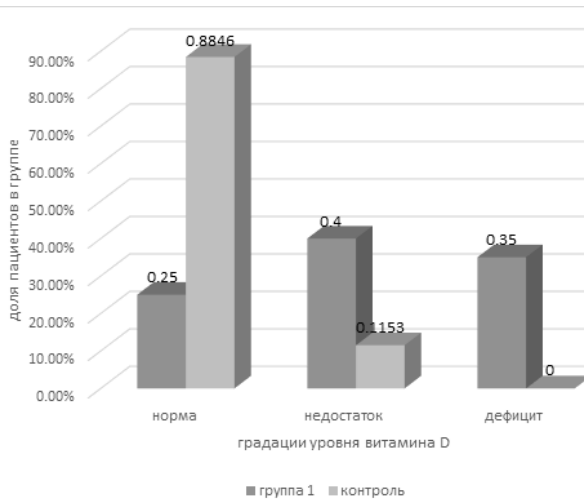


Рис. 1. Распределение пациентов в группах исследования в соответствии с уровнем витамина D в плазме (I группа и контроль)

При оценке степени тяжести псориаза в соответствии с индексом PASI у пациентов I группы легкое течение процесса установлено у 6 (30,0%) пациентов, среднетяжелое – 14 (70,0%). Пациенты с тяжелым течением псориаза в выборке отсутствовали. Сопоставление уровня 25 (ОН)D в сыворотке крови у пациентов с разной степенью тяжести псориаза выявило, что у больных с легким течением уровень витамина D в плазме достоверно выше, чем у лиц со среднетяжелым течением - $28,42 \pm 1,34$ нг/мл и $19,37 \pm 1,33$ нг/мл, соответственно ($p < 0,05$), различалось и распределение пациентов в подгруппах с разной степенью тяжести псориаза в зависимости от уровня витамина D (рис. 2).

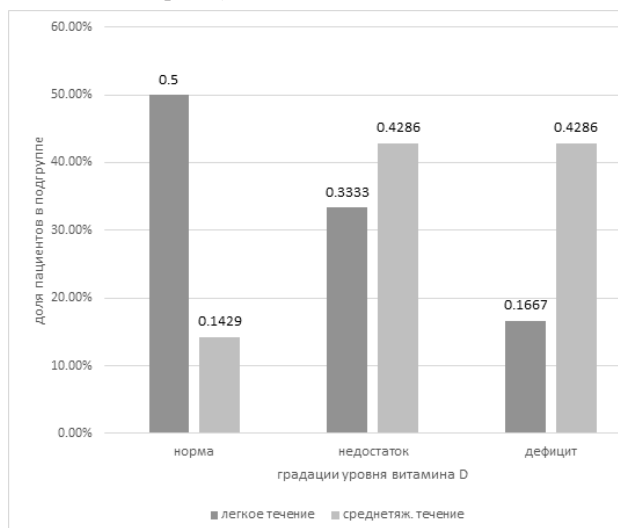


Рис. 2. Распределение пациентов в группах с разной степенью тяжести псориаза в зависимости от уровня витамина D в плазме

Из данных диаграммы следует, что при легком течении псориазического процесса нормальный уровень витамина D в плазме регистрируется достоверно чаще, чем при среднетяжелом ($p < 0,01$). Недостаток и дефицит витамина D зна-

чимо чаще выявлялся именно у лиц с псориазом средней степени тяжести ($p < 0,05$).

При оценке взаимосвязи между плазменным витамином 25(ОН)D и оценкой степени тяжести псориаза по индексу PASI выявлена слабая отрицательная взаимосвязь: $r_s = -0,21$ ($p < 0,05$).

Оценка уровня плазменного витамина 25(ОН)D у пациентов II группы выявила, что его показатель варьировал в пределах от 21,38 до 40,15 нг/мл, в среднем, составляя $30,21 \pm 2,32$ нг/мл, что соответствует нормальному уровню, хотя и достоверно ниже уровня лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Анализ распределения пациентов с акне в соответствии с уровнем витамина D в плазме установил, что нормальный уровень выявлен у 11 (55,0%) пациентов, недостаток витамина зафиксирован у 6 (30,0%), а дефицит – у 3 (15,0%) больных. При сопоставлении полученных данных с результатами в группе контроля выявлены значимые различия, которые продемонстрированы на рис. 3.

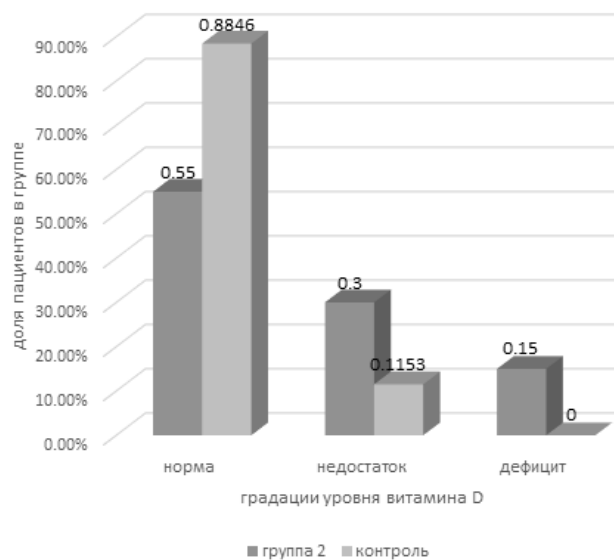


Рис. 3. Распределение пациентов в группах исследования в зависимости от уровня витамина D в плазме (II группа и контроль)

На диаграмме показано, что среди пациентов с акне достоверно меньше в сравнении с контрольной группой количество лиц с нормальным уровнем витамина D в плазме и, напротив, больше с его недостатком.

Таким образом, корреляции между уровнем витамина D в плазме и степенью тяжести акне у пациентов не выявлены, что, по всей вероятности, связано с недостаточным числом выборки, в которой преобладали лица с легкой и средней степенью кожного процесса.

Проведенный сравнительный анализ позволил установить, что средний уровень данного витамина в I группе был достоверно ниже, чем во II группе – $26,11 \pm 1,1$ и $30,21 \pm 2,32$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Выявлены значимые различия в распределении пациентов в группах исследования в соответствии с показателями уровня витамина D (рис. 4).

Из данных диаграммы, следует, что во II группе количество пациентов с нормальным уровнем витамина D была практически в 2 раза больше, чем в I группе ($p < 0,01$), а число лиц с недостатком и дефицитом данного витамина в I группе была достоверно больше, чем во II ($p < 0,05$).

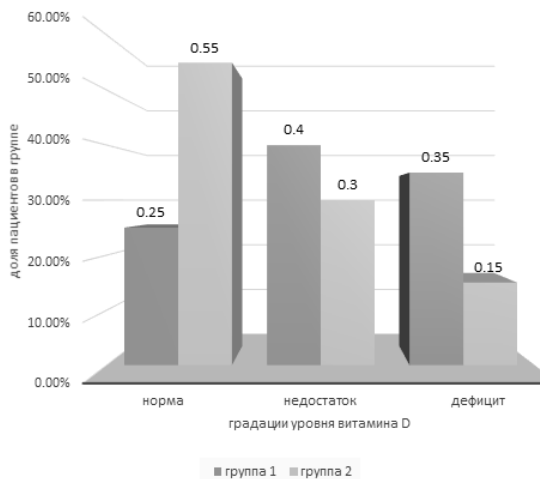


Рис. 4. Распределение пациентов в группах исследования в зависимости от уровня витамина D в плазме (группы I и II)

Таким образом, проведенное исследование роли витамина D в развитии псориаза и акне позволило прийти к следующим выводам:

1. У пациентов с псориазом уровень витамина 25(OH)D в плазме достоверно ниже, чем у здоровых лиц; дефицит витамина усугубляется параллельно с тяжестью псориазического процесса.

2. У больных псориазом выявлена слабая отрицательная связь между уровнем витамина 25(OH)D в плазме и тяжестью течения заболевания, что может служить дополнительным фактором в пользу включения указанного витамина в схему лечения псориаза.

3. У пациентов с акне уровень витамина 25(OH)D в плазме достоверно ниже, чем у здоровых лиц, однако, выше, чем у больных псориазом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бекирова ЭЮ. Зависимость содержания витамина D в сыворотке крови от распространенности поражения кожи у больных псориазом Крымского региона в осенне-зимний период. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 15 (3): 37-39
2. Монахов СА, Иванов ОЛ. Акне: методическое пособие для врачей. М, 2010: 20-29.
3. Олисова ОЮ, Пинсон ИЯ, Верхогляд ИВ, Махмудов АВ. Комбинированное лечение акне. Клиническая дерматология и венерология. 2011; 6: 63-66. 3
4. Пигарова ЕА, Петрушкина АА. Неклассические эффекты витамина D. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20 (3): 90-101.
5. Романенкова ЮС, Кызымко МИ, Кузьминова ТИ. Роль витамина D в развитии заболеваний кожи. Современные инновации: фундаментальные и прикладные исследования: Сборник научных трудов по материалам VIII Международной научно-практической конференции. 2018: 99-102.
6. Храмцова НА, Меньшикова ЛВ, Грудинина ОВ. Уровень 25(OH) витамина D у пациентов с псориазом и псориазическим артритом. Остеопороз и остеопатии. 2016; 2: 46
7. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR et al. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. J Invest Dermatol. 2014; 134: 366-338

8. Hollick MF. Medical progress: vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 266-281
9. Reichrath J. Vitamin D and the skin: an ancient friend revisited. Exp. Dermatol. 2007; 16: 618-625.
10. Sarac G, Koca TT, Sener S, Cenk H. A Comparison of Vitamin D Levels in Patients with Acne Vulgaris and Healthy Individuals. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2017; 2 (44): 33-35.
11. Toossi P, Azizian Z, Yavari H, Fakhim TH, Amini SH, Enamzade Z. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity. Clin Cases Miner Bone Metab. 2015; 12(3):238-42.
12. Yildizgören MT, Torgal AK. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. Dermatol endocrinol. 2015; 14:6(1):983687-4

SUMMARY

THE ROLE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF PSORIASIS AND ACNE

Algazina T., Touir G., Pshembayeva S., Jetpishbayeva Z. Batpenova G.

NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Kazakhstan

The article discusses the role of vitamin D in the development of skin pathology – in particular, psoriasis and acne. In some publications the results of vitamin D sufficiency in patients with these diseases are cited, but there is still insufficient information to draw definitive conclusions about the role of vitamin D in their development.

The aim of the study was to assess the role of vitamin D in psoriasis and acne development. The case-control study involved 66 people, including 20 patients with psoriasis (group 1), 20 with acne (group 2) and 26 healthy individuals (control group). All participants in the study were determined the level of plasma vitamin 25 (OH)D; in patients with psoriasis PASI index to determine the severity of the disease was calculated.

Vitamin 25(OH)D deficiency was detected in a significant majority of patients with skin diseases, and its average plasma level in each group was significantly lower than in the control group. There was a correlation between vitamin 25(OH)D deficiency and psoriasis severity.

In patients with psoriasis and acne, vitamin D preparations should be included in the treatment complex to increase the effectiveness of therapy.

Keywords: vitamin D, psoriasis, acne, skin diseases.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ ПСОРИАЗА И АКНЕ

Алгази́на Т.О., Туи́р Г.З., Пше́мбаева С.А., Джетпи́сбаева З.С., Батпе́нова Г.Р.

НАО «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

В статье обсуждается роль витамина D в развитии патологий кожи, в частности псориаза и акне. В некоторых пу-

бликациях приводятся результаты обеспеченности витамином D пациентов с указанными заболеваниями, однако для окончательных выводов о роли витамина D в их развитии сведений не имеется.

Целью исследования явилась оценка роли витамина D в развитии псориаза и акне.

В исследовании случай-контроль приняли участие 66 пациентов, в том числе 20 - с псориазом (I группа), 20 - с акне (II группа) и 26 здоровых лиц (контрольная группа). У всех участников исследования определен уровень плазменного

витамина 25(OH)D; у больных псориазом вычислен индекс PASI для определения тяжести заболевания. У достоверного большинства пациентов с кожными заболеваниями выявлен дефицит витамина 25(OH)D, а средний его уровень в плазме в обеих группах достоверно ниже, чем в контроле. В результате проведенного исследования выявлена корреляция между дефицитом витамина 25(OH)D и тяжестью псориаза.

В комплекс лечения пациентов с псориазом и акне необходимо включать препараты витамина D для повышения эффективности терапии.

რეზიუმე

ვიტამინი D-ს როლი ფსორიაზის და აკნეს განვითარებაში

ტ. ალგაზინა, გ. ტუირი, ს. კუმბაევა, ზ. ჯეტპისბაევა, გ. ბატკენოვა

ასტანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ასტანა, ყაზახეთი

სტატიაში განხილულია ვიტამინი D-ს როლი კანის პათოლოგიის, კერძოდ კი, ფსორიაზის და აკნეს განვითარებაში.

კვლევაში შემთხვევა-კონტროლი ჩართული იყო 66 პაციენტი - 20 პაციენტი ფსორიაზით (I ჯგუფი), 20 - აკნეთი (II ჯგუფი), III საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 26 ჯანმრთელმა პირმა. კვლევის ყველა მონაწილეს განესაზღვრა პლაზმური ვიტამინის 25(OH)D დონე.

გამოკვლევამ აჩვენა, რომ ფსორიაზით და აკნეთი

დაავადებულთა სარწმუნო უმრავლესობას აღმოაჩნდა ვიტამინი D-ს დეფიციტი. მისი დონე საკმაოდ უფრო მცირე იყო შედარებით საკონტროლო ჯგუფის პირებთან. გამოვლინდა კორელაცია ვიტამინ 25(OH) D-ს და ფსორიაზის მიმე მიმდინარეობას შორის. მიღებულ შედეგებზე დაყრდნობით ავტორები დაასკვნებენ, რომ ფსორიაზის და აკნეს მკურნალობის კომპლექსში აუცილებელია ვიტამინ D-ს პრეპარატების ჩართვა მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდის მიზნით.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ СДВИГОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЖИ ЛИЦА У ЖЕНЩИН С III СТЕПЕНЬЮ ФОТОСТАРЕНИЯ

Азарян Х.Г.

Медицинский центр «Гелиос», Ереван, Армения

Старение кожи является частью общего старения, при котором биологические возможности организма постепенно и необратимо ограничиваются, уменьшается потенциал преодоления метаболического стресса [13].

В процессах фотостарения кожи особое место занимают ультрафиолетовые лучи, которые повреждают хромосомные теломеры, приводя к их укорочению, запускают реакции кислородного «взрыва», что приводит к наводнению организма свободными радикалами, с последующим повреждением липидных структур клеточных мембран, белков, гликопротеидов, воспалением, атерогенезом, стимуляцией процессов окислительного фосфорилирования) [49]. Разрушительным эффектам ультрафиолетового излучения (УФИ) наиболее подвержены открытые части кожи (лицо, шея, дорсальные поверхности ладоней и предплечья) [39,40], что диктует необходимость формирования одной из значимых задач медицинской науки – сохранение эстетического здоровья, в частности кожи как значимого составляю-

щего фактора качества жизни зрелых и пожилых людей [14]. Процесс биологического старения, как таковой, необратим, однако возрастные изменения могут быть приостановлены, а существующие нарушения - откорректированы [49].

Развитие современной эстетической медицины характеризуется постоянным пополнением арсенала инновационных методов борьбы со старением, таких как клеточная космецевтика, химический пилинг, ботулинотерапия, плазмотерапия, мезотерапия (биоревитализация, биорепарация) [13,17,23,28,29,30,32,36,41,42,44,47].

Биорепарация является мезотерапевтическим методом, следующим шагом в развитии биоревитализации, которая более свободна от недостатков последней, что обусловлено следующим: биоревитализанты содержат исключительно гиалуроновую кислоту, сохраняющуюся в коже в течение короткого промежутка времени, в то время как в случае биорепарации в состав действующих веществ входят поливитамины, аминокислоты, обеспечивающие мно-

говекторное и пролонгированное воздействие препарата [13,15,19,34,45,46]. Молекула гиалуроновой кислоты (ГК) становится “неузнаваемой” для тканевых гиалуронидаз и благодаря ее сохранению в ткани в течение длительного времени создается оптимальная среда для функционирования фибробластов, что стимулирует процессы их миграции и пролиферации. Все вышесказанное объясняет тот факт, что биорепарация – это не просто восстановление влажности и тургора кожи, а значительно более действенный процесс, обеспечивающий индукцию «самостоятельного» омоложения кожи, активацию неоколлагеногенеза, ангиогенеза, гомеостатических компонентов. Указанные свойства биорепарантов обуславливают их более высокую эффективность в плане восстановления структурно-функциональных свойств кожи после окислительного стресса и воздействия других эндогенных и экзогенных факторов [46] в сравнении с биоревитализантами [1,4,10,14,15,46].

Плазмотерапия, в свою очередь, стимулирует синтез главных клеток-фибробластов, стимулирующих выработку гиалуроновой кислоты и индуцирующих глубокие регенеративные и восстановительные процессы во всех слоях кожи [16,24,28,35,37,43]. Благодаря стимуляции деления клеток и активации неоангиогенеза нормализуется тканевое дыхание, клеточный метаболизм и жидкостной баланс, интенсифицируется синтез коллагеновых волокон и межклеточного вещества, что, в свою очередь, приводит к улучшению ряда функциональных и морфологических свойств кожи, в частности к снижению, пористости, морщинистости и пигментации [38,48].

Несмотря на значительный прогресс современной дерматокосметологии, большинство используемых в данной области методов диагностики (пальпаторное определение тургора, визуальная оценка стадии старения кожи) продолжают оставаться субъективными и недоказательными. При этом, считающиеся золотым стандартом патоморфологические исследования, к сожалению, на сегодняшний день находят редкое применение в силу своей инвазивности, травматичности, а также различных негативных эстетических и юридических последствий [4,49]. Кроме того, исследования, обосновывающие эффективность проведенной терапии инструментальными или другими объективными методами, носят разрозненный характер [2,3,9,22,23,26]. В частности, по сей день не стандартизирована система объективной оценки изменений кожи до и после проведения терапии, что диктует необходимость проведения комплексных исследований в данной области, включающих изучение клинических, функциональных и морфологических параметров в оценке динамики иволютивных изменений кожи и эффективности мер их коррекции [7,8,11,12,19,20,21,27]. Кроме того, недостаточная выраженность и стабильность достигнутого эффекта ставит перед необходимостью поиска путей дальнейшей оптимизации методов коррекции возрастных функциональных и морфологических изменений кожи у женщин с фотостарением [5,6,18,25].

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа эффективности воздействия изолированного и комбинированного применения внутривенных инъекций биорепаранта на основе гиалуроновой кислоты и обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы на функциональные показатели кожи лица женщин с признаками III степени выраженности фотостарения.

Данное исследование является составной частью научно-го проекта, посвященного изучению клинико-функциональ-

но-морфологических параллелей в оценке иволютивных изменений кожи и эффективности мер терапевтического воздействия.

Материал и методы. Критериями отбора пациентов служили женский пол, возраст в пределах от 30 до 40 лет, наличие III степени фотостарения кожи по Глогау, а также информированное добровольное согласие на участие в исследовании; критериями исключения из исследования - наличие соматических, эндокринных, онкологических, инфекционных и кожных заболеваний, беременность, лактация, непереносимость ГК, наличие в коже перманентного филлера, пилинги, мезотерапия и пластические операции, произведенные в течение 1 года до настоящего исследования, отсутствие желания продолжать исследование.

В исследование включены 120 женщин (средний возраст $34,5 \pm 1,54$), которые с учетом применяемого метода терапии разделены на 3 группы: I группа - 40 женщин, которым проводилась исключительно биорепарационная терапия введением модифицированной гиалуроновой кислоты; II группа – 40 женщин, которым произведено изолированное введение обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы; III группа - 40 женщин, которым выполнено комбинированное введение внутривенных инъекций обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и модифицированной гиалуроновой кислоты

Контролем служили 20 практически здоровых женщин в возрасте от 20 до 30 лет с III степенью фотостарения по Глогау, соответствующих остальным критериям включения в исследование.

Микроинъекции. Курс инъекционной терапии состоял из 3 процедур с трехнедельным интервалом. Каждая процедура состояла из последовательного осуществления микроинъекций биорепаранта и обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы. В данной работе обобщены результаты исследований, произведенных до первой и спустя 2 недели после последней процедуры - в 1 (T0W) и 56 (T8W) дни.

Биорепарационная терапия. В качестве биорепаранта выбран препарат Hyalogeraip 04 производства фирмы «Martinex» (концентрация ГК 14 мг/мл, молекулярная масса 2 млн Да в шприцах по 1,5 мл). Данный вид биорепаранта содержит гиалуроновую кислоту, модифицированную витамином С, L-цистеином и L-глутатионом, обеспечивающими стимуляцию синтеза собственного коллагена и эластина. Методика биорепарации модифицированной гиалуроновой кислотой основывалась на протоколе интрадермального введения. Препарат вводили на глубину 1-2 мм до появления папул с интервалом 1 см.

Забор и микроинъекции обогащенной тромбоцитами плазмы. Из средней локтевой вены (v. Intermedia cubiti, v. Mediana cubiti) иглой 21G производится забор 5 мл крови в тестовую вакуумную пробирку с антикоагулянтом (3,8% цитрата натрия), которую помещают в центрифугу и дважды центрифугируют со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 7 минут [49]. В результате центрифугирования содержимое пробирки подвергается фазированию, разделяясь на 2 части. На дне пробирки оседает эритроцитарная масса, а наверху формируется фаза лейко-тромбоцитарной массы, которая аспирируется, перемещается в другую пробирку и вновь центрифугируется со скоростью 4000 оборотов в минуту в течение 5 минут, после чего верхнюю (бедную тромбоцитами) часть удаляют, оставляя в пробирке лишь осевшую в результате повторного центрифугирования, насыщенную тромбоцитами часть плазмы. Для активации по-

следних в пробирку добавляется раствор хлорида кальция в соотношении 1:9 с плазмой. Введение осуществляется с помощью микроинъекционных игл 30G (0,4 x 12), дозировка по 1 мл с каждой стороны лица.

Результаты исследования изучались клиническими, инструментальными, лабораторными и статистическими методами.

Инструментальные исследования функциональных свойств кожи произведены на аппарате Дермалаб Комбо СкинЛаб, Германия (DermaLab® COMBO SkinLab») [11,12,13,35,36,40,43]. Обследуемым пациентам проводились следующие исследования: корнеометрия - определение степени увлажненности эпидермиса (гидратации), себометрия - оценка себорегулирующей функции кожи, кутометрия – определение показателей деформационных и эластических свойств кожи (эластичности и времени ретракции), ТЭПВ-метрия – определение уровня трансэпидермальной потери влаги, мексаметрия – оценка функции пигментации кожи и pH-метрия - оценка кислотно-щелочного баланса кожи

С целью достижения высокой точности результатов при проведении исследования соблюдались следующие условия: пациентка находилась в помещении (температура 24±2,0°C и относительная влажность 50±10%) не менее 20 мин перед проведением замеров при отсутствии макияжа и крема на коже лица в течение последних 2 часов до исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программ SPSS 23 (Statistical Package For Social Science 23). Для сравнительного анализа результатов, полученных до и после лечения между собой, а также каждой из них с группой контроля, изучали распределение полученных данных с помощью теста Колмогорова-Смирнова, после чего использовали параметрические тесты Стьюдента. При использовании теста Стьюдента для независимых выборок расчет зависел от статистической значимости различий дисперсии сопоставляемых групп - для этой цели применяли F-тест Фишера. Достоверность показателя уточняли на основании оценки границ 95% доверительного интервала (confidence interval), вычисленного с вероятностью 95% для определения сдвигов

изучаемых показателей в сравниваемых группах (в процентах). Для сравнения результатов исследования до и после лечения с контрольной группой применялся тест Стьюдента для независимых выборок, а для сравнения результатов исследования “до лечения” и “после лечения” – парный критерий Стьюдента. Данные считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований приведены в таблицах 1-4.

Как видно из представленных в таблицах 1-3 данных, все морфофункциональные показатели кожи характеризовались значительными достоверными сдвигами до начала терапии в сравнении с контрольной группой ($P_{2-1} < 0,05$), что свидетельствует о выраженности процесса фотостарения у обследованного контингента больных и согласуется с рядом имеющихся в литературе данных о наличии сдвигов различных функциональных показателей у пациентов с фотостарением кожи лица [4,15,31,33,49]. При этом, следует особо отметить разнонаправленность указанных сдвигов. Показатели кутометрии (эластичности кожи), корнеометрии, себометрии и pH демонстрировали изначальную динамику снижения, в то время как показатели ТЭПВ, времени ретракции и мексаметрии характеризовались тенденцией повышения в сравнении с соответствующими показателями женщин контрольной группы. Указанные сдвиги рассматриваются нами как частные проявления общебиологического старения организма и фотостарения кожи.

В таблице 1 приведены данные о сдвигах морфофункциональных показателей кожи пациентов 1 группы до и после проведенной биорепарационной терапии.

Согласно полученным в результате наших исследований данным, клинические проявления иволютивных изменений кожи, имевшие место у обследованных больных, в определенной степени подвергались обратному развитию на фоне проведенной биорепарационной терапии.

Так, снижение показателей влажности, упругости и себометрии, составившее изначальное 37,7% и 26,4%, соответственно у пациентов данной группы ($P_{2-1} < 0,05$), было частично скорректировано проведенной биорепарационной терапией (достоверное повышение соответственно на +23,0% +28,5% и 19,5% в сравнении с исходными значени-

Таблица 1. Динамика сдвигов показателей функционального состояния кожи у пациентов с III степенью фотостарения кожи на фоне проведения биорепарационной терапии

Показатели	Контроль (1)	До лечения (2)	После лечения (3)	Сдвиги исходных показателей по отношению к контролю (%)	Сдвиги показателей после лечения по отношению к контролю (%)	Сдвиги показателей после лечения по отношению к показателям до лечения (%)
Корнеометрия, μS	335,6±6,4	159,4±4,3	207,4±4,7	-51,5%	-37,2%	+23,0%
Себометрия, %	14,4 ± 0,7	10,2±0,31	12,8±0,39	-26,4%	-8,8%	+19,5%
Кутометрия (эластичность), МПа	84,0±1,84	51,1±3,2	72,2±1,78	-37,7%	-12,9%	+28,5%
Кутометрия (время ретракции), мс	122,4±3	180,6±3,1	145,2±2,1	+48,9%	+19,9%	-24,1%
ТЭПВ, г/м ² /ч	14,2±1,3	21,8±0,77	18,2±0,93	+48,5%	+23,0%	-18,8%
Мексаметрия, аU	90,4±5	130,6±1,87	106,6±1,2	+41,8%	+15,37%	-21,8%
pH	5,5±0,09	4,76±0,05	5,13±0,05	-12,5%	-5,6%	+7,3%

Таблица 2. Динамика сдвигов показателей функционального состояния кожи у пациентов с III степенью фотостарения на фоне проведения плазмотерапии

Показатели	Контроль (1)	До лечения (2)	После лечения (3)	Сдвиги исходных показателей по отношению к контролю (%)	Сдвиги показателей после лечения по отношению к контролю (%)	Сдвиги показателей после лечения по отношению к показателям до лечения (%)
Корнеометрия, μ S	335.6 \pm 6.4	162.8 \pm 6.2	194.8 \pm 6.3	-50.49%	-40.9%	+15.7%
Себометрия, %	14.4 \pm 0.7	10.02 \pm 0.22	11.0 \pm 0.19	-28.4%	-21.3%	+9.2%
Кутометрия (эластичность), МПа	84.0 \pm 1.84	51.7 \pm 1.37	73.3 \pm 2	-37.4%	-10.3%	+30.4%
Кутометрия (время ретракции), мс	122.4 \pm 3	176.2 \pm 2.0	138.6 \pm 1.3	+42.7%	+12.1%	-26.9%
ТЭПВ, г/м ² /ч	14.2 \pm 1.3	22.7 \pm 1.4	17.9 \pm 1.25	+65.1%	+30.8%	-25.4%
Мексаметрия, aU	90.4 \pm 5	129.6 \pm 1.73	103.6 \pm 1.8	+40.7%	+12.06%	-24.6%
pH	5.5 \pm 0.09	4.81 \pm 0.06	5.23 \pm 0.06	-11.4%	-3.7%	+8.0%

ями ($P_{3-2} < 0,05$), что составило в результате лечения соответственно -37,2% и -12,9% и -8,8% в сравнении с контрольной группой ($P_{3-1} < 0,05$).

В свою очередь, показатели длительности ретракции, ТЭПВ и мексаметрии претерпевали изначальную динамику повышения в сравнении с таковыми в контрольной группе соответственно на +48,9%, 48,5% и +41,8% ($P_{2-1} < 0,05$).

Эффективность проведенной терапии, выражалась в достоверном понижении уровня обсуждаемых показателей соответственно на 24,1%, 18,8% и 21,8% в сравнении с исходными значениями ($P_{3-2} < 0,05$). Значительным, на наш взгляд, является тот факт, что окончательные сдвиги изначальное повышенных показателей на фоне проводимого лечения у больных данной клинической группы, хоть и носили достоверный характер в сравнении с исходными значениями, тем не менее, не преодолели 15% барьера различий в сравнении с контрольной группой: показатель времени ретракции сохранил свое достоверное повышение на 19,9%, содержания меланина в коже - на 15,4% в сравнении с контролем, а уровень активности трансэпидермальной потери влаги превышал соответственное значение на 23,0% ($P_{3-1} < 0,05$).

Что же касается показателя pH кожи, то изначальное у пациентов данной группы отмечено его достоверное снижение на 12,5% ($P_{2-1} < 0,05$), свидетельствующее о сдвиге кислотно-щелочного баланса в сторону кислотности, что связывается нами со снижением уровня функциональной активности сальных желез и соответственным понижением продукции себума у данного контингента больных. Динамика pH кожи лица обследованных больных, аналогично динамике показателей себометрии, характеризовалась его достоверным повышением на 7,3% на фоне проведенной терапии ($P_{3-2} < 0,05$), приведшей к относительной коррекции данного показателя, т.е. сохранившейся достоверности его сдвигов (5,6%) по отношению к контролю ($P_{3-1} < 0,05$).

Результаты исследования аналогичных показателей у больных второй клинической группы на фоне применения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы представлены в таблице 2.

Из приведенных в таблице 2 данных явствует, что в целом, динамика изучаемых сдвигов у пациентов данной группы носит характер, идентичный таковому у больных I группы. Так, у всех обследованных пациентов II клинической группы исходные значения показателей увлажненности, эластичности кожи, себометрии и pH носили характер достоверного снижения (соответственно, на -50,49%, -37,4%, -28,4% и 11,4%) ($P_{2-1} < 0,05$) при достоверном повышении показателей ТЭПВ, времени ретракции и мексаметрии (+65,1%, +42,7% и +40,7%) в сравнении с таковыми в контрольной группе ($P_{2-1} < 0,05$).

Интрадермальные инъекции аутологичной плазмы приводили к повышению корнеометрических, кутометрических (эластичность), себометрических показателей и pH соответственно на 15,7%, 30,4%, 9,2% и 8,0% в сравнении с таковым до лечения ($P_{3-2} < 0,05$), что составило соответственно -40,9%, -10,3%, -21,3% и -3,7% в сравнении с показателями контрольной группы ($P_{3-1} < 0,05$).

Сдвиги в уровнях показателей ТЭПВ, времени ретракции, мексаметрии также подвергались определенному регрессу на фоне проводимой плазмотерапии. У больных II группы регистрировалось достоверное снижение указанных показателей, соответственно, на 25,4%, 26,9% и 24,6% ($P_{3-2} < 0,05$) в сравнении с соответствующими исходными показателями, что составило, соответственно, +30,8% +12,1% и +12,06% ($P_{3-1} < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

Приведенные в таблицах 1 и 2 данные показывают, что сдвиги в уровнях всех обсуждаемых показателей при той или иной степени изменений на фоне проводимого лечения остаются значительными и продолжают носить достоверный характер в сравнении с контролем как при применении метода биорепарации, так и при проведении терапии обогащенной эритроцитами аутологичной плазмой.

Данные о сдвигах функционального состояния кожи пациентов, получавших сочетанную терапию биорепаративными препаратами и обогащенной эритроцитами аутологичной плазмой (НАРтр) представлены в таблице 3.

Приведенные в таблице 3 данные показывают, что НАРтр способствует значительной стабилизации практически всех изучаемых показателей.

Таблица 3. Результаты исследований морфофункциональных показателей кожи пациентов с III степенью фотостарения на фоне сочетанного применения методов биорепаляции и плазмотерапии

Показатели	Контроль (1)	До лечения (2)	После лечения (3)	Сдвиги исходных показателей по отношению к контролю (%)	Сдвиги показателей после лечения по отношению к контролю (%)	Сдвиги показателей после лечения по отношению к показателям до лечения (%)
Корнеометрия, μS	335.6 \pm 6.4	162.4 \pm 9.9	291.3 \pm 10.6	-50.20%	-12%	+44.10%
Себометрия, %	14.4 \pm 0.7	9.8 \pm 0.36	12.17 \pm 0.3	-29.5%	-13.2%	+19.1%
Кутометрия (эластичность), МРа	84.0 \pm 1.84	51.7 \pm 1.28	82.3 \pm 1.1	-37.4%	-1.1%	+37.1%
Кутометрия (время сжатия), мс	122.4 \pm 3	178.4 \pm 2.1	126.2 \pm 1.49	+44.7%	+2.1%	-41.2%
ТЭПВ, г/м ² /ч	14.2 \pm 1.3	21.3 \pm 1.07	13.56 \pm 1.87	+45.6%	-	-57.1%
Мексаметрия, аU	90.4 \pm 5	137.2 \pm 3.3	100.1 \pm 2.7	+48.9%	+8.1%	-36.8%
pH	5.5 \pm 0.09	4,80 \pm 0.06	5.29 \pm 0.06	-11.6%	-2.7%	+9.2%

Таблица 4. Результаты исследований морфофункциональных показателей кожи пациентов с III степенью фотостарения на фоне изолированного и сочетанного применения методов биорепаляции и плазмотерапии

Показатели	Контроль	НА (1)	PRP (2)	НАPrp (3)
Корнеометрия, μS	335.6 \pm 6.4	207.4 \pm 4.7	194.8 \pm 6.3	291.3 10.6
Себометрия, %	14.4 \pm 0.7	12.8 \pm 0.39	11.0 \pm 0.19	12.17 \pm 0.30
Кутометрия (эластичность), МРа	84.0 \pm 1.84	72.2 \pm 1.78	73.3 \pm 2.0	82.3 \pm 1.1
Кутометрия (время ретракции), мс	122.4 \pm 3	145.2 \pm 2.1	138.6 \pm 1.3	126.2 \pm 1.49
ТЭПВ, г/м ² /ч	14.2 \pm 1.3	18.2 \pm 0.93	17.9 \pm 1.25	13.56 \pm 1.87
Мексаметрия,	90.4 \pm 5	106.6 \pm 1.2	103.6 \pm 1.8	100.1 \pm 2.7
pH	5.5 \pm 0.09	5.13 \pm 0.05	5.23 \pm 0.06	5.29 \pm 0.06

Показатели корнеометрии, кутометрии, себометрии и состояния кислотно-щелочного баланса кожи - pH у пациентов данной группы характеризуются изначальным достоверным снижением на 50,2%, 37,4%, 29,5% и 11,6%, соответственно, в сравнении с контролем при $P_{2-1} \leq 0,05$. Проведенная терапия обеспечила достоверное повышение обсуждаемых показателей у пациентов III группы на 44,1%, 37,1%, 19,1% и 9,2%, соответственно, в сравнении с исходным уровнем ($P_{3-2} \leq 0,05$ во всех случаях) и сокращение различий в сравнении с контролем до 12,0%, 1,1%, 13,2% и 2,7%, соответственно ($P_{3-1} \leq 0,05$). Выше было показано, что сдвиги показателей кутометрии в результате проведенной терапии, хоть и минимально отличались от соответствующих контрольных значений, тем не менее, продолжали носить достоверный характер.

Сдвиги в уровнях ТЭПВ, времени ретракции кожи и мексаметрии, достоверно отличаются от контроля, соответственно, на +45,6%, +44,7% и +48,9% при $P_{2-1} \leq 0,05$, на фоне проведенной терапии НАPrp претерпели выраженную динамику понижения, соответственно на 57,1%, 41,2% и 36,8% при $P_{3-2} \leq 0,05$, а показатели времени ретракции кожи и мексаметрии сохраняли свое достоверное отличие от контрольных значений, соответственно, на 2,1% и 8,1% ($P_{3-1} \leq 0,05$).

Подытоживая обсуждение функциональных показателей кожи у пациентов III клинической группы, получающих сочетанную терапию, необходимо подчеркнуть низкую

амплитуду (менее 3%) сдвигов показателей эластичности, времени ретракции и pH на фоне проведенного лечения при сохранении достоверности отличий в сравнении с соответствующими показателями контрольной группы ($P_{3-1} \leq 0,05$). Следует особо отметить, что у пациентов данной клинической группы зарегистрировано отсутствие достоверных различий ТЭПВ в сравнении с контрольной группой после окончания лечения ($P_{3-1} \geq 0,05$).

Результаты проведенных исследований у больных различных групп представлены в сводной таблице 4. При сравнении результатов исследований пациентов первой и второй клинических групп можно сделать вывод о большей подверженности показателей корнеометрии воздействию гиалуроновой кислоты в сравнении с воздействием плазмотерапии ($P_{1-2} \leq 0,05$) при относительно большей выраженности сдвигов показателей времени ретракции и мексаметрии под воздействием плазмотерапии по сравнению с таковыми на фоне биорепаляционной терапии ($P_{2-1} \leq 0,05$). Из данных, приведенных в таблице, видно, что различия в значениях показателей морфофункционального состояния кожи обследованных больных на фоне проведенной терапии носят достоверный характер у пациентов III группы по отношению к I и у пациентов III в сравнении со II группой ($P_{3-2, 3-1} \leq 0,05$).

Сравнительный анализ полученных данных дает основание для заключения о значительно более высокой эффективности сочетанной терапии аутологичной плазмы и модифицированной гиалуроновой кислоты в сравнении с

изолированным применением указанных методов воздействия. Отсутствие каких-либо негативных последствий примененной формы терапии позволяет рекомендовать данный метод к широкому внедрению в клиническую практику, что, на наш взгляд, внесет свой существенный вклад в решение проблемы обеспечения эстетического здоровья и повышения качества жизни женщин данной возрастной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбарцумян Л.Л., Матыцин В.О., Королькова Т.Н. Применение разных концентраций гиалуроновой кислоты в коррекции возрастных изменений кожи. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, 2014.-N 3.-С.44-49.
2. Андреева, М. Кожа и ее придатки / М. Андреева // *Les nouvelles esthétiques*. – 2013. – № 5. – С. 14-22.
3. Андреева, М. Эстетические последствия курения / М. Андреева // *Les nouvelles esthétiques*. – 2013. – № 6. – С. 18-22.
4. Баринаева О.А., Галлямова Ю.А. Морфофункциональное исследование кожи лица женщин. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2012; 6: 62.
5. Золотенкова Г. В., Морозов Ю. Е., Ткаченко С. Б., Пиголкин Ю. И. Возрастные изменения структурно-функциональных показателей кожи. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. 2014. Вып. 1. С. 132—139
6. Крылова Е. В., Крылов А. В. Оценка функционального состояния кожи с помощью аутофлуоресцентной дерматоскопии Ученые записки спбгму им. Акад. И. П. Павлова . том xx; №1: 2013.
7. Кубанов А.А., Жилова М.Б., Кубанова А.А. Фотостарение кожи, механизмы развития, особенности клинических проявлений. Вестник дерматологии и венерологии, 2014;5: 53-59.
8. Кузнецов С.Л., Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. Современные концепции структуры и функции эпидермиса и дермы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 2. – С. 27-31.
9. Макаренко Л.А. Неинвазивная диагностика в дерматологии. Российский журнал кожных и венерических болезней, 2013, N2.
10. Малкерев А. Мезотерапия в коррекции гиперпигментации. *Kosmetik international*, 2016.-N 3.-С.16-19.
11. Малюк Е.А., Целуйко С.С., Красавина Н.П. Структурные изменения кожи конечностей крыс при местном охлаждении на фоне применения антиоксиданта // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015, № 2. – С. 101-105
12. Малюк Е.А., Целуйко С.С., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика эпидермиса в норме и при действии экстремальных факторов, Дальневосточный медицинский журнал, 2016.-N 1.-С.113-117.
13. Матыцин В.О., Королькова Т.Н. Применение разных концентраций гиалуроновой кислоты в коррекции возрастных изменений кожи. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, 2014.-N 3.-С.44-49.
14. Михайлова Н.П. Биорепаранты - новый класс препаратов на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной низкомолекулярными соединениями.// Инъекционные методы в косметологии. - 2013. - №4. -С.36-47.
15. Михайлова Н.П. Клинико-экспериментальное исследование интрадермального введения модифицированной гиалуроновой кислоты на морфофункциональное изменение кожи с инволюционными изменениями. Автореф.канд.дис., Москва, 2015.
16. Олисова О.Ю., Карагадян А.Д. Методы профилактики инволюционных изменений кожи при помощи аутологичной богатой тромбоцитами плазмой. Тезисы докладов XXXV научно-практической конференции 26 января 2018 года (Рахмановские чтения). Москва 2018: 76–77.
17. Пашина А.Г., Хейдар С.А., Арутюнян Г.Б., Донцова Е.В. Увлажнение кожи как фактор профилактики преждевременного старения. Вестник дерматологии и венерологии 2013; (4): 104—107.
18. Пинсон И.Я., Верхогляд И.В. Клиническая оценка эффективности радиочастотного фракционного воздействия при инволюционных изменениях кожи *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2017; 20(5).
19. Соловьева Е.П., Муслимов С.А., Гурьянов А.С. Клинико-морфологические изменения кожи после инъекционной контурной пластики губ силиконом и гиалуроновой кислотой. Клиническая дерматология и венерология, 2015;5:166-169.
20. Сорокина А.Е., Перетолчина Т.Ф., Глазкова Л.К. Морфологические критерии оценки инволютивных изменений кожи лица у пациенток с артериальной гипертензией. Клиническая дерматология и венерология, 2016.-N 3.-С.68-72.
21. Целуйко С.С., Малюк Е.А., Корнеева Л.С., Красавина Н.П. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*, 2016.-N 60.-С.111-116.
22. Черныш, А. Современные методы неинвазивной диагностики в дерматологии / А. Черныш, Н.Е. Мантурова // *Эстетическая медицина*. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 303-311.
23. Abdel Aal, A. M., Ibrahim, I. M., Sami, N. A. & Abdel Kareem, I. M. Evaluation of autologous platelet-rich plasma plus ablative carbon dioxide fractional laser in the treatment of acne scars. *J. Cosmet. Laser Ther. Off. Publ. Eur. Soc. Laser Dermatol.* 1–8, 2017.
24. Aguilar P, Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Bosc R, Vidal L, Meningaud JP. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report. *Springerplus*. 2016;5(1): 1184.
25. Ahn S, Kim S, Lee H, Moon S, Chang I. Correlation between a Cutometer and quantitative evaluation using Moire topography in age-related skin elasticity. *Skin Res Technol*. 2007; 13(3):280-284.
26. American Academy of Dermatology. “Fad beauty treatments: Is there science behind the hype?” News release, 2015.
27. Calleja-Agius, J., Brincat, M. & Borg, M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2013; 27: 727–740.
28. Cameli N, Mariano M, Cordone I, Abril E, Masi S, Foddai ML. Autologous Pure Platelet-Rich Plasma Dermal Injections for Facial Skin Rejuvenation: Clinical, Instrumental, and Flow Cytometry Assessment
29. Elghblawi, E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *J. Cosmet. Dermatol*. 2017. doi:10.1111/jocd.12404
30. Elnehrawy, N. Y., Ibrahim, Z. A., Eltoukhy, A. M. & Nagy, H. M. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles. *J. Cosmet. Dermatol*. 2017;16: 103–111.
31. Farage M.A. et al. Characteristics of the Aging Skin // *Advances in Wound Care (New Rochelle)*. 2013; 2(1): 5-10.
32. Gawdat, H. I., Tawdy, A. M., Hegazy, R. A., Zakaria, M. M. Allam, R. S. Autologous platelet-rich plasma versus readymade

growth factors in skin rejuvenation: A split face study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017;16:258–264.

33. Goldberg Lawrence D., Crysler C. A single center, pilot, double-blinded, randomized, comparative, prospective clinical study to evaluate improvements in the structure and function of facial skin with tazarotene 0.1% cream alone and in combination with GliSODin® Skin Nutrients Advanced Anti-Aging Formula

34. Guaitolini E; Cavezzi A; Cocchi F; Colucci R; Urso S.U; Quinzi V..Randomized, Placebo-controlled Study of Nutraceu-tical, Based on Hyaluronic Acid, L-carnosine, and Methylsul-fonylmethane in Facial Skin Aesthe_cs and Well-being *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(4):40-45.

35. Hersant B, SidAhmed-Mezi M, et al. “Research letters: Ef-ficacy of autologous platelet-rich plasma combined with hyal-uronic acid on skin facial rejuvenation: A prospective study.” *J Am Acad Dermatol.* 2017 Sep;77:584-6.

36. Hodeib, A. A., Hassan, G. F. R., Ragab, M. N. M. Hasby, E. A. Clinical and immunohistochemical comparative study of the efficacy of carboxytherapy vs platelet-rich plasma in treatment of stretch marks. *J. Cosmet. Dermatol.* 2018.

37. Houghton V. “A new spin: Examining the theory behind the use of platelet rich plasma for dermatologic procedures.” *Dermatol World.* 2018;28(5):50-6.

38. Hui Q, Peng Chang P, et al. “The clinical efficacy of autolo-gous platelet-rich plasma combined with ultra-pulsed fractional CO2 laser therapy for facial rejuvenation.” *Rejuvenation Res.* 2017 Feb; 20(1):25–31.

39. Lesiak A., Rogowski-Tylman M., Danilewicz M. et al. One week’s holiday sun exposure induces expression of photoaging biomarkers. *Folia Histochem Cytobiol* 2016; 1: 42-48.

40. Marionnet C., Tricaud C., Bernerd F. Exposure to Non-Ex-treme Solar UV Daylight: Spectral Characterization, Effects on Skin and Photoprotection. *Int J Mol Sci* 2015; 1: 68–90.

41. Min, S. et al. Combination of platelet rich plasma in frac-tional carbon dioxide laser treatment increased clinical effi-cacy of for acne scar by enhancement of collagen production and modulation of laser-induced inflammation. *Lasers Surg. Med.* 2017.

42. Nofal, E. et al. Evaluation of carboxytherapy and plate-let-rich plasma in treatment of periorbital hyperpigmenta-tion: A comparative clinical trial. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2018. doi:10.1111/jocd.12478

43. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Cano SJ. Development and psychometric evaluation of the FACE-Q Satisfaction with Appearance scale: a new patient-reported outcome instru-ment for facial aesthetics patients. *Clin Plast Surg.* 2013 Apr; 40(2):249-260.

44. Sarkar, R. et al. Periorbital hyperpigmentation: a compre-hensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 9, 49–55, 2016.

45. Sparavigna A., Tenconi B, De Ponti I. Antiaging, photopro-TECTIVE, and brightening activity in biorevitalization: a new so-lution for aging skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 57–65.

46. Tedeschi, A. Mesotherapy with an Intradermal Hyaluronic Acid Formulation for Skin Rejuvenation: An Inpatient, Pla-cebo-Controlled, Long-Term Trial Using High-Frequency Ultra-sound [Text] / A. Tedeschi, F. Lacarrubba, G. Micali // *Aesthetic Plast. Surg.* – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 129-33.

47. Yuksel, E. P., Sahin, G., Aydin, F., Senturk, N. & Turanlı, A. Y. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J. Cosmet. Laser Ther. Off. Publ. Eur. Soc. Laser Dermo-tol.* 16, 206–208, 2014.

48. Zhang M, Park G, et al. “Review article: Applications and

efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical re-view.” *J Cosmet Dermatol.* 2018 Jul 25. [Epub ahead of print].

49. Хачикян Х.М., Азарян Х.Г. Использование малоинва-зивных инъекционных методов в эстетической медицине. Учебное пособие; Ереван: 2017; 168.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF THE SKIN FUNCTIONAL STATEMENT CORRECTION METHODS IN WOMEN WITH 3-rd DEGREE OF PHOTO AGING

Azaryan H.

Medical Center “Helios”, Yerevan, Armenia

The purpose of this study was to conduct a comparative analy-sis of the effectiveness of isolated and combined use of intrader-mal injections of bioreparant (hyaluronic acid modified with vi-tamin C, glutathione and cysteine) and platelet-rich autologous plasma on functional indicators of the face skin of women with signs of 3-rd degree of photoaging.

In this study, 120 women with 3-rd degree of photoaging were examined (mean age 34.5±1.54) and divided into 3 groups in accordance with the applied therapy method (isolated and combined use of plasma therapy and bio reparation). The study of the functional parameters of the skin, including corneometry (determination of the degree of epidermal hydration), sebometry (assessment of the sebum regulating function of the epidermis), cutometry (determination of the deformation and elastic prop-erties of the skin), TEWL (determination of the transepidermal water loss level), mexametry (assessment of skin pigmentation) and pH-metry (assessment of the skin acid-base balance) was performed in all examined patients.

The obtained results testify to various shifts in functional pa-rameters, caused by the use of various therapeutic approaches.

A comparative analysis of the data obtained has provided a basis for concluding that efficacy of the autologous plasma and modified hyaluronic acid combined implementation is sig-nificantly higher compared to the isolated application of these methods.

Keywords: modified hyaluronic acid, autologic plasma, photoaging, corneometry, TEWL, cutometry, sebometry, mexametry, pH.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ СДВИГОВ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЖИ ЛИЦА У ЖЕНЩИН С III СТЕПЕНЬЮ ФОТОСТАРЕНИЯ

Азарян Х.Г.

Медицинский центр «Гелиос», Ереван, Армения

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа эффективности воздействия изоли-рованного и комбинированного применения внутрикожных инъекций биорепаранта (гиалуроновой кислоты, модифи-цированной витамином С, глутатионом и цистеином) и обо-гащенной тромбоцитами аутологичной плазмы на функци-

ональные показатели кожи лица женщин с признаками III степени выраженности фотостарения.

Обследовано 120 женщин (средний возраст $34,5 \pm 1,54$) с III степенью фотостарения кожи лица, которые были разделены на 3 группы в соответствии с применяемым методом терапии (изолированное и комбинированное применение плазмотерапии и биорепарации).

Всем больным проведено исследование функциональных показателей кожи: корнеометрия (определение степени увлажненности эпидермиса - гидратация), себометрия (оценка себорегулирующей функции эпидермиса), кутометрия (определение показателей деформационных и эластических

свойств кожи), определение уровня трансэпидермальной потери влаги, мексаметрия (оценка функции пигментации кожи), pH-метрия (оценка кислотно-щелочного баланса кожи).

Полученные результаты свидетельствуют о различных сдвигах функциональных показателей на фоне применения различных методов терапии.

Сравнительный анализ полученных данных дает основание для заключения о значительно более высокой эффективности сочетанной терапии аутологичной плазмой и модифицированной гиалуроновой кислотой в сравнении с изолированным применением указанных методов воздействия.

რეზიუმე

ქალებში III ხარისხის ფოტოდაბერებით სახის კანის ფუნქციური მაჩვენებლის ცვლილებების კორექციის მეთოდების ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი

ხ.აზარიანი

სამედიცინო ცენტრი „კელიოსი“, ქ. ერევანი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა III ხარისხის ფოტოდაბერებით ქალებში სახის კანის ფუნქციურ მაჩვენებლებზე ბიორეპარაციის (C ვიტამინით, გლუტატონითა და ცისტეინით მოდიფიცირებული ჰიალურონის მჟავა) და თრომბოციტებით გამდიდრებული აუტოლოგიური პლაზმის კანქვეშა ინექციების იზოლირებული და კომბინირებული გამოყენების ზემოქმედების ეფექტურობის შედარებითი ანალიზი.

გამოკვლეულია III ხარისხის ფოტოდაბერების სახის კანით 120 ქალი (საშუალო ასაკი $34,5 \pm 1,54$), რომლებიც დაყოფილი იყო 3 ჯგუფად თერაპიის მეთოდის (პლაზმოთერაპიის და ბიორეპარაციის იზოლირებული და კომბინირებული გამოყენება) მიხედვით.

ყველა გამოკვლეულ პაციენტს ჩატარდა კანის ფუნქციური მაჩვენებლების გამოკვლევა: კორნეომეტრია - ეპიდერმისის ტენიანობის (ჰიდრატაცია) ხარის-

ხის დადგენა, სეომეტრია - ეპიდერმისის სეორეგულირების ფუნქციის შეფასება, კუტომეტრია - კანის დეფორმაციული და ელასტიური თვისებების მაჩვენებლების დადგენა, ტენიანობის დაკარგვის ტრანსეპიდერმული დონის დადგენა, მექსამეტრია - კანის პიგმენტაციის ფუნქციის შეფასება; pH-მეტრია - კანის მჟავა-ტუტოვანი ბალანსის შეფასება.

მიღებულმა შედეგებმა თერაპიის სხვადასხვა მეთოდების გამოყენების ფონზე აჩვენა ფუნქციურ მაჩვენებელთა სხვადასხვა ცვლილებები. მიღებული მონაცემების შედარებითი ანალიზი იძლევა დასკვნის საფუძველს იმის შესახებ, რომ თერაპია აუტოლოგიური პლაზმისა და მოდიფიცირებული ჰიალურონის მჟავის ერთობლივი გამოყენებით უფრო მაღალეფექტურობა ზემოქმედების აღნიშნული მეთოდების იზოლირებულ გამოყენებასთან შედარებით.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕБЕСТОИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ И ХИРУРГИЧЕСКИМ МЕТОДАМИ (МЕТОДОЛОГИЯ «STEP-DOWN»)

¹Бодня Е.И., ²Марченко О.С., ³Шевченко Л.С., ¹Велиева Т.А., ¹Бодня И.П., ¹Навет Т.И.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины;

²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Эхинококкоз является тяжелым паразитарным заболеванием. Большинство авторов отмечает [6,43] и подтверждает наши наблюдения, что наиболее частая локализация эхинококковых кист (60-80%) - печень. Чаше наблюдаются одиночные кисты (70%), которые в в 50% случаев локализируются в правой доле. По данным ряда авторов [8], в левой доле печени кисты обнаруживаются в 30%, в квадратной и

спигелиевой - в 4, бывают множественными и располагаются в разных долях.

Чистный эхинококкоз распространен на всех континентах, в том числе во всех странах Восточной Европы (Эстония, Латвия, Белоруссия, Польша, Чешская Республика, Словакия, Румыния) [2]. На территории Украины регистрируется 2 типа очагов: в степной южной зоне циркулирует

«овечий» штамм, в полесской и лесостепной, преимущественно, «свиной». Членики «овечьего» штамма обладают активной подвижностью, что способствует большому загрязнению яйцами эхинококка шерсти собак, внешней среды (почва, трава) и являются источником заражения человека, крупного рогатого скота, овец. Отсутствие активной двигательной функции у члеников «свиного» штамма уменьшает загрязнение шерсти собак, почвы, ограничивая условия заражения человека и животных.

Цепень эхинококка является биогельминтом. Его развитие происходит со сменой двух хозяев. Промежуточными хозяевами являются представители 60 видов млекопитающих, в том числе все сельскохозяйственные животные: овцы, козы, свиньи, крупный рогатый скот, верблюды, медведи, обезьяны и человек, который также является промежуточным хозяином, однако факультативным – не влияет на циркуляцию возбудителя в природе. Геллер И.Ю. [4] описала случаи возможного заражения собак, имеющих доступ к больничным мусоросборникам, куда выбрасывают удаленные хирургическим путем пораженные кистами органы человека. Больные эхинококкозом учитываются не всегда и не все. Истинная заболеваемость значительно – в 15 раз и более, превышает официальную. Проанализировав истории болезни больных в некоторых регионах Украины (Одесса, Киев, Харьков) выявлено несоответствие оперированных по поводу эхинококкоза больных и в тоже время, не «включенных» в официальные отчеты. Например, в Киеве за 2014 год зарегистрирован только 1 случай эхинококкоза, что не соответствует действительности; в Одессе с 2002 года ежегодно диагностируется до 120 новых случаев эхинококкоза.

Длительное время, иногда десятилетиями, кисты клинически не проявляются и не вызывают нарушений, изменения обнаруживаются лишь при патологоанатомическом вскрытии по другой причине. При некоторых вариантах течения эхинококкоза первыми симптомами болезни часто являются слабость, общее недомогание, ухудшение аппетита, быстрая утомляемость при отсутствии похудания [44], затем появляется боль, от ноющей кратковременной до разлитой, интенсивной, приступообразной. Возможная ее локализация – в правом или левом подреберье или в подложечной области, распространяясь на правое плечо, спину и крестец [14].

При значительных размерах кисты или возникновении осложнений отмечается деформация подреберья и чувство тяжести, усиление боли, изменение ее характера, тошнота, рвота, иногда повышение температуры [14]. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., и соавт. [31] описывают такое осложнение кисты, как прорыв в брюшную полость с диссеминацией эхинококка по брюшной полости и в близлежащие органы. Прорыв может пройти незаметно, а иногда вызывает аллергические реакции, вплоть до анафилактического шока. Ахмедов И.Г. [1] неоднократно наблюдал другие осложнения эхинококкоза: гибель паразита может вызвать нагноение кисты и образование абсцесса. При прорыве абсцесса в брюшную полость формируется клиническая картина перитонита [9].

Лечение цистного эхинококкоза по сей день остается актуальной проблемой. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство. Однако рецидивы болезни, возникающие в 54% случаев, свидетельствуют, что лечение не всегда является радикальным и часто требует дополнительной терапии [12].

В настоящее время основными видами оперативных вме-

шательств являются эхинококкэктомия, эхинококкэктомия без рассечения хитиновой оболочки, эхинококкэктомия с удалением фиброзной капсулы, эхинококкэктомия с перикистэктомией, эхинококкэктомия с резекцией органа, эхинококкэктомия с удалением органа [10].

Согласно мнению ряда хирургов, оптимальной операцией является «идеальная эхинококкэктомия» – удаление, вылушивание из фиброзной капсулы паразита в хитиновой оболочке, не нарушая ее целостности [6].

Многие хирурги описывают случаи, когда невозможно удалить крупные эхинококковые пузыри без их опорожнения, так как при выделении имеется реальная опасность разрыва капсулы. В таких случаях осуществляется пункция пузыря толстой иглой с переходником и аспирацией содержимого в замкнутую систему. Однако необходимо избегать попадания жидкости из пузыря в полость, что может привести к развитию тяжелого анафилактического шока, вплоть до смертельного исхода, а вследствие попадания сколексов – к возникновению вторичного эхинококкоза [10].

В конце 80-х годов XX века большое распространение получили малоинвазивные методы хирургического лечения. Московские клиники более 15 лет используют перкутанное лечение под контролем УЗИ и метод ПАИР (пункция, аспирация, инъекция сколециды, реаспирация). Мусаев Г.Х. и соавт., используя метод ПАИР в своей практике, доказали значительное уменьшение частоты летальных исходов, снижение риска развития осложнений, минимизацию травматизации для больного [11].

Однако даже после успешной операции сохраняется риск рецидива инвазии, что свидетельствует о необходимости противорецидивной химиотерапии. В начале XX века приняты первые попытки консервативного лечения эхинококкоза. С середины 80 годов синтезирован и внедрен во врачебную практику препарат из группы карбаматбензимидазолов – албендазол. Появились первые результаты и исследования, указывающие на эффективность препарата при ларвальных цестодозах [48]. С 90-х годов он, как наименее токсичный, стал препаратом выбора. В процессе лечения албендазолом наблюдается угнетение зародышевого слоя, гибель протосколексов, образование соединительнотканной капсулы вокруг ларвоцисты, исчезновение микротубул, увеличение числа и размеров лизосом, накопление секреторных пузырьков в области аппарата Гольджи, повреждение микроворсин с последующим нарушением транспорта необходимых для паразита ингредиентов, приводящее к некрозу и гибели паразита. Действие препарата приводит к снижению потребления тканями паразита углеводов, (глюкозы, фруктозы), а так же глицина, пролина с последующим компенсаторным повышением использования эндогенного гликогена [40]. Установлено также ингибирующее действие албендазола на энергетику митохондрий, осуществляемое, по всей вероятности, через систему циклических нуклеотидов.

На фоне поражения печени биодоступность препарата повышается, так как албендазол является индуктором микросомальных ферментов печени системы цитохром P-450, тем самым ускоряя метаболизм многих лекарственных препаратов. Максимальная концентрация албендазола сульфоксида в крови увеличивается в 2 раза, период полувыведения удлиняется [34].

Албендазол является препаратом выбора в противорецидивной послеоперационной химиотерапии эхинокок-

козов. В случаях наличия тяжелой сопутствующей патологии, двустороннего множественного поражения легких или других органов, когда оперативное лечение технически невозможно, многие авторы считают албендазол единственным средством лечения больного [42].

Консервативное и хирургическое лечение эхинококков дополняют друг друга и требуют индивидуального подхода. В частности, некоторым больным с хорошей эффективностью консервативной химиотерапии может потребоваться хирургическое лечение осложнений, а другим – консервативная терапия после успешного оперативного лечения [39].

Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. [3] пишут, что применение эффективных гермицидов, соблюдение правил абластичности во время операции, использование современного инструментария не исключают полностью возможности рецидива заболевания, поэтому большое влияние на результаты лечения оказывает последующая противогельминтная терапия албендазолом.

Опираясь на полученные данные, паразитологи Любченко П.Н. и соавт. [7] отмечают, что эффективность химиотерапии албендазолом для предупреждения рецидивов после хирургического лечения достигает 94,9%. Замещение хирургических операций в случаях их неэффективности или отказа больных от хирургического вмешательства 5-6 курсами албендазола обеспечивает положительный эффект в 40,7%.

Назыров Ф.Г. и соавт. [13] так же считают применение албендазола в послеоперационном периоде обязательным, так как консервативное лечение приводит к уменьшению числа рецидивов с 8,6 до 0,6%, а использование химиотерапии албендазолом при эхинококковых кистах небольших размеров (до 5 см) позволяет добиться положительных результатов в значительном числе наблюдений.

Зарубежные авторы N. Stankovic, M. Ignjatovic, D. Nozic [49] указывают на эффективность препарата при лечении эхинококкоза. Согласно их наблюдениям после проведения 3-5 курсов лечения албендазолом число кист в печени, в частности в легких, их размеры существенно уменьшаются наряду с падением титров специфических антител и улучшением общего состояния больных.

Для лечения албендазолом используются различные схемы химиотерапии. Продолжительность курса лечения и их число существенно различаются. Nontasut P. et al успешно применяли курсы лечения длительностью в 21 день, с дозой препарата 800 мг/сутки. Интервал между курсами лечения составил 15-30 дней с общим числом 4-6 курсов [46].

Bildik N. et al. исходя из опыта своей клиники, считают необходимым проведение химиотерапии курсами не менее трех месяцев [37].

Bozbuga N., Erentug V., Akinci E., Yakut C. успешно применяли албендазол в течение 24 месяцев у пациента с множественными мелкими кистами (до 3 см) в сердце и легких [38].

При многих кишечных гельминтозах возможно однократное применение препарата в дозе 400 мг [41].

Наиболее распространенная схема лечения албендазолом - прием препарата в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки в течение 28 дней. При этом суточная доза препарата не должна превышать 800 мг [37].

Количество курсов химиотерапии чаще определяется размером кист, множественностью поражения и их ло-

кализацией. Ряд авторов при эхинококкозе легких и размерах кист не более пяти сантиметров считают целесообразным проведение химиотерапии без хирургического лечения [7].

При назначении химиотерапии следует учитывать характер оперативного вмешательства, данные разрыва кисты в анамнезе. При неосложненном течении и наличии единичной кисты, Любченко П.Н., Легоньков Ю.А., Мусаев Г.Х. и соавт. рекомендуют проведение 3 курсов химиотерапии. При осложнениях во время операции и множественных поражениях число курсов возрастает до 5-6, в некоторых случаях, в частности при эхинококкозе кости, препарат применяется годами, если отсутствуют побочные эффекты [36]. Таким образом, лечение эхинококкоза по сей день является проблемой, решение которой индивидуально для каждого больного. Единственным препаратом выбора на вооружении врача паразитолога для лечения цистного эхинококкоза является албендазол.

Цель исследования: сравнительный экономический анализ затрат на терапевтическое и хирургическое лечение эхинококкоза печени на основе методических подходов и принципов расчета себестоимости сложной медицинской услуги в соответствии с методологией «step-down».

Матриал и методы. Сравнительный экономический анализ затрат применения терапевтического и хирургического методов лечения эхинококкоза базировался на нижеприведенных методических подходах и принципах: 1. Медицинская услуга по лечению эхинококкоза принадлежит к сложным медицинским услугам как совокупности простых услуг, структура которой определяется технологией медицинской помощи, которая предоставляется: а) амбулаторно- поликлиническими учреждениями – амбулаторное лечение, результатом которого является законченный случай лечения; б) хирургическими отделениями стационарных медицинских учреждений – хирургическое лечение, результатом которого является пролеченный больной. При этом, необходимо подчеркнуть, что лечению эхинококкоза иногда присущи признаки комплексных медицинских услуг – при осуществлении профилактики заболеваемости и медицинском консультировании пациентов после основного лечения. Исходя из этого, при расчете затрат на лечение эхинококкоза следует учитывать сложность и комплексность амбулаторной и стационарной хирургической медицинской помощи.

2. Выраженные в денежной форме текущие затраты на оказание сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза с момента первого обращения пациента за медицинской помощью и до момента консультирования после проведенного лечения и анализа результатов являются элементами ее себестоимости. Оценка затрат осуществлялась в процессе калькулирования основных затратных статей: оплата труда (основная и дополнительная), начисления на оплату труда (единый социальный взнос), медикаменты, продукты питания (стационар), стоимость малоценных, быстроизнашивающихся фондов медицинского обслуживания, амортизационные отчисления стоимости основных фондов, оплата коммунальных услуг, общепроизводственные и общехозяйственные (административные) затраты. При расчете себестоимости медицинских услуг определяется сумма текущих затрат в соответствии со статьями калькуляции.

3. Калькуляция себестоимости лечения эхинококкоза осуществляется на основе затрат применения основных мето-

дов его диагностики: лабораторные и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование внутренних органов – УЗИ), стоимости и результативности которых присущи существенные различия.

Лабораторные исследования (анализ мочи, общий и биохимический анализы крови, иммунологический статус, иммуноферментный анализ на эхинококкоз (ИФА), несмотря на определенную диагностическую ценность, ни в случае положительного, ни в случае отрицательного результатов не имеют решающего значения, особенно на доклинических стадиях [31,32].

Ультразвуковое исследование (УЗИ), которое по своим оценочным результатам практически не уступает компьютерной томографии (КТ), занимает ведущее место в диагностике эхинококкоза. Основным достоинством УЗИ является возможность диагностировать эхинококкоз в доклинической стадии, когда паразитарные кисты имеют небольшие размеры.

Высокая информативность, простота применения, отсутствие необходимости в специальной подготовке больного, безопасность, а также возможность быстрого (3-5 минут) и многократного исследования выгодно отличают УЗИ от других методов лучевой диагностики [30,50].

Сравнительный анализ УЗИ и КТ доказывает преимущества УЗИ при выявлении кист диаметром менее 1 см, однако метод уступает в плане точной топической диагностики очагового образования печени [35]. Когда речь идет о панорамном изображении, то внедрение в практику 3-мерной реконструкции по данным УЗИ с контрастированием устраняет этот недостаток. Опыт подобных исследований исчисляется единицами и для большинства клиник по сей день недоступен. При калькуляции себестоимости лечения эхинококкоза печени учитываются затраты на ультразвуковое исследование (УЗИ).

4. Расчет себестоимости лечения эхинококкоза дифференцируется в соответствии с его методами – терапевтическим и хирургическим. Терапевтический метод предусматривает осуществление следующих этапов лечения эхинококкоза: консультация врача – паразитолога с целью диагностики заболевания на основе осмотра пациента и анализа результатов серологических и ультразвуковых исследований и составление программы амбулаторного терапевтического лечения; консультация врача-паразитолога с целью контроля промежуточных результатов приема пациентом рекомендованных медикаментов и при необходимости корректировки программы лечения; консультация врача-паразитолога по завершению программы терапевтического лечения с целью выяснения его результатов и профилактики возможных заражений в будущем. Хирургическое лечение в стационаре предусматривает лабораторную диагностику и УЗИ, консультации врача-паразитолога, лечебные манипуляции, контроль, консультации врача-хирурга, осуществление оперативного вмешательства.

5. Расчет себестоимости лечения эхинококкоза осуществляется отдельно для таких его организационных форм, как амбулаторно-поликлиническое и стационарное хирургическое лечение, которым присущи существенные различия видов и величин затрат.

6. Методическим принципом расчета себестоимости лечения эхинококкоза является сочетание: 1) процессного подхода, в соответствии с которым затраты разделяются по таким основным этапам лечения, как: диагностика – непо-

средственно лечение - медицинские услуги на послелечебной стадии (контрольный осмотр, консультация паразитолога); 2) подхода step-down, в соответствии с которым все затраты распределяются по центрам затрат.

На этапе диагностики рассчитываются затраты на лабораторные и ультразвуковые исследования эхинококкоза. Следует ометить, что, во-первых, затраты на осуществление таких методов клинического исследования эхинококкоза, как сбор и анализ анамнеза, субъективных и объективных данных, учитываются при определении затрат на лечение в форме предоставления терапевтически-консультативных услуг; во-вторых, затраты на лечение эхинококкоза рассчитываются с учетом специфики терапевтического и хирургического методов с целью определения и сравнения их себестоимости.

В соответствии с методологией «step-down» («сверху вниз») расчет себестоимости лечения эхинококкоза осуществлялся на основе определения центров затрат. Этот подход к вычислению затрат лечебно-профилактических учреждений в настоящее время является весьма распространенным. В США, например, он является обязательным для использования при подготовке отчетов о затратах для программ "Medicare" и "Medicaid" (двух государственных программ для пожилых людей и малообеспеченных граждан).

Основой методологии «step-down» является подход, согласно которому все затраты необходимо распределить по центрам затрат, которые могут быть центрами поддержки или центрами поступлений. Центры поддержки – это центры затрат, которые обеспечивают основные лечебно-диагностические функции медицинского учреждения и включают административно-хозяйственные, технические, вспомогательные подразделения. Центры поступлений являются центрами затрат, которые непосредственно предоставляют медицинские услуги при амбулаторно-поликлиническом и стационарном хирургическом лечении пациентов [5].

Методология «step-down» нашла свое отражение в Методике расчета стоимости услуги по медицинскому обслуживанию, утвержденной постановлением Кабинета Министров Украины от 27 декабря 2017 №1075, которая вступила в силу с 1 января 2018 года [15].

В методике определено, что метод пошагового распределения затрат «сверху вниз» («step-down») предусматривает проведение экономических расчетов, результатом которых является распределение всех расходов учреждений здравоохранения (как прямых, так и косвенных) от административных и вспомогательных подразделений (центры поддержки) к основным клиническим отделениям (центры поступлений), для которых рассчитывается конечная средняя стоимость единицы медицинской услуги (выписанный пациент, койко-день в стационарном хирургическом отделении больницы, амбулаторное посещение) на основе критериев распределения затрат, перечень и порядок применения которых определяются МЗ [15].

Особенностью предлагаемой модели калькуляции является, что себестоимость рассчитывается как совокупность затрат центров поступлений, которые определяются в соответствии со стадией лечебного процесса:

1) центры поступлений терапевтического амбулаторно-поликлинического лечения эхинококкоза, т.е. подразделения поликлиник, предоставляющих: а) лабораторные услуги по диагностике эхинококкоза (серологические исследования); б) услуги ультразвукового исследования соответствующего органа с целью выявления его поражений эхинококкозом; в)

Таблица 1. Классификация экономических затрат на сложные медицинские услуги, составленная авторами

№ з/п	Критерии классификации экономических затрат	Виды экономических затрат
1.	Зависимость величины затрат от изменения объемов оказания комплексной медицинской услуги по лечению эхинококкоза	<p>Постоянные (условно-постоянные) затраты – затраты, величина которых не зависит от объема предоставленных медицинских услуг по лечению эхинококкоза (амортизация, аренда, страховые взносы, административные затраты, затраты вспомогательных центров).</p> <p>Переменные (условно-переменные) затраты – затраты, величина которых зависит от объема предоставленных медицинских услуг по лечению эхинококкоза.</p> <p>Постоянно-переменные затраты, часть которых меняется при изменении объема предоставления медицинских услуг по лечению эхинококкоза, а часть остается фиксированной.</p>
2.	Процесс предоставления сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза	<p>Основные затраты, непосредственно связанные с процессом предоставления услуг, основной их объем приходится на центры поступлений.</p> <p>Накладные затраты, связанные с созданием условий для оказания медицинской услуги, по ее организации и управлению, т.е. затраты центров поддержки.</p>
3.	Способ переноса стоимости затрат на стоимость медицинской услуги	<p>Прямые затраты, непосредственно связанные с оказанием сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза. «Прямые затраты – стоимость производственных ресурсов: персонала, лекарственных средств, которые непосредственно связаны с предоставлением медицинской услуги и, по данным бухгалтерского учета, могут быть непосредственно отнесены к объекту затрат структурного подразделения/отделения учреждения здравоохранения, услуги или конкретного пациента; в обязательный перечень прямых затрат включают: затраты на заработную плату и связанные с ней начисления; затраты на лекарственные средства; затраты на техническое обеспечение и обслуживание (текущий ремонт) дорогостоящего оборудования; коммунальные затраты при возможности их прямого отнесения [15].</p> <p>Косвенные затраты – затраты вспомогательных центров, связанные с предоставлением различных видов простых услуг, являющихся составляющими сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза, которые не могут быть отнесены непосредственно к их конкретному виду.</p> <p>Косвенные затраты – стоимость производственных ресурсов (коммунальные услуги, административные затраты, накладные затраты), которые трудно проследить непосредственно по отношению к конкретным объектам затрат (организации, отделения, услуги) и которые должны распределяться. Критерии распределения – значение параметра, который применяется для распределения косвенных расходов между структурными подразделениями учреждения здравоохранения» [15].</p>

терапевтически-консультационные услуги по профилактике, диагностике, лечению и послелечебному медицинскому консультированию; г) услуги лечебных манипуляций;

2) центры поступлений хирургического стационарного лечения эхинококкоза, т.е. подразделения, предоставляющие: а) лабораторные услуги по диагностике эхинококкоза; б) услуги ультразвукового исследования соответствующего органа с целью выявления его поражения эхинококкозом; в) терапевтические и консультационные услуги по диагностике, лечению, профилактике заболевания и послелечебное медицинское консультирование; г) услуги лечебных манипуляций; д) хирургические действия и услуги послеоперационной реабилитации пациента в стационаре (анестезия, койко-место, медикаменты).

Следует подчеркнуть, что для определения полных затрат терапевтического и хирургического лечения эхинококкоза сумма затрат центров поступлений корректировалась на коэффициент расходов центров поддержки (затраты административных и вспомогательных подразделений).

стративных и вспомогательных подразделений).

7. Калькуляция себестоимости лечения эхинококкоза базируется на классификации экономических затрат на оказание сложных медицинских услуг (таблица 1).

Следует подчеркнуть, что затраты центров поступлений, поскольку они непосредственно связаны с предоставлением сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза, в указанном контексте являются прямыми, а затраты центров поддержки – косвенными.

8. В зависимости от специфики лечебного учреждения, технологий медицинской помощи, целей управления затратами и их анализа возможно применение следующих методов калькуляции:

- калькуляция полных затрат. В себестоимость сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза включаются все виды затрат – прямые и косвенные;

- расчет себестоимости лечения эхинококкоза методом калькуляции по неполным затратам (метод «direct-cost»),

Таблица 2. Средние затраты, связанные с предоставлением одному пациенту подразделениями – центрами поступлений сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза печени

№ з/п	Виды расходов	Стоимость затрат, грн	Цены медицинских услуг лечебных учреждений (грн)
I. Центр поступлений: услуги исследования эхинококкоза			
1.	Затраты на услугу по анализу крови Echinococcus, антитела (IgG + IgA)	338 ¹	150 (ООО «Медицинская лаборатория»)[16] 200 (Компания ДИЛА., г. Киев) [17] 100 (Медицинская лаборатория «Аналитика», г. Харьков) [18]
2.	Затраты на УЗИ печени	549 ²	250 (Medilux центр ультразвуковой диагностики, г.Винница) [19] 340 (Медицинский центр NOVO, г. Львов) [20] 150 (Центр Леодерм, г. Львов) [21] 380 (Борис., г. Киев) [22] 100 (ИНВИТРО, г. Харьков) [23]
3	Совокупные затраты центра	887	
II. Центр поступлений: консультационные услуги врачей			
4.	Прием врача-паразитолога	921 ³ / средние затраты на 1 консультацию - 307	400 (Сеть семейных амбулаторий «Поли-клиника», г. Киев) [24] 418 («Здравица» Клиника семейной медицины, г. Киев) [25]
5.	Прием врача- хирурга	732 ⁴ / средние затраты на 1 консультацию - 244	300 (ЛДЦ «Олимпийский», г. Харьков) [26] 350 (Клиника «Гиппократ», г. Киев) [27]
III.Центр поступлений: услуги по лечебным манипуляциям ⁵			
6.	Инъекция внутримышечная	200	20 (ЦЕНТР «ВЕЛЕС», г. Киев) [28] 20 (Клиника «Гиппократ», г. Киев) [27]
7.	Внутривенная инъекция	300	30 (Клиника «Гиппократ», г. Киев) [27]
8.	Внутривенное капельное вливание лекарственных средств	1200	120 (ЦЕНТР «ВЕЛЕС», г. Киев) [28]
9.	Совокупные затраты на услуги центра	1700	
V. Центр поступлений: оперативные вмешательства			
10.	Затраты на лапароскопическую операцию по поводу эхинококка	14850 ⁶	19800 (Клиника Биляка) [29]

¹ Расчет затрат на осуществление анализа крови на эхинококкоз осуществляется на основе определения средней цены этой услуги в соответствии с данными медицинских лабораторий на дату 07.02.2018 года с корректировкой их на норму рентабельности - 25% и учетом повторности анализа (по 2 раза при первичной диагностике и при диагностике на стадии завершения лечения).

² Расчет затрат на УЗИ печени осуществляется на основе определения средней цены этой медицинской услуги в соответствии с ценами медицинских центров на дату 07.02.2018 года с корректировкой их на норму рентабельности - 25% и учетом повторности исследования (3 раза в течение полного лечебного цикла, включая контроль).

³ Расчет средних затрат, связанных с консультационным приемом врача-паразитолога, осуществляется на основе определения средней цены этой медицинской услуги в соответствии с данными медицинских центров на дату 07.02.2018 года с корректировкой их на норму рентабельности - 25% и учетом повторности приема (минимум 3 консультативных приема).

⁴ Расчет средних затрат, связанных с консультационным приемом врача-хирурга, осуществляется на основе определения средней цены этой медицинской услуги в соответствии с данными медицинских центров на дату 07.02.2018 года с корректировкой их на норму рентабельности - 25% и учетом повторности приема (минимум 3 консультативных приема).

⁵ Расчет средних затрат, связанных с лечебными манипуляциями, осуществляется на основе определения средней цены этой медицинской услуги в соответствии с данными медицинских центров на дату 07.02.2018 года с корректировкой их на норму рентабельности - 25% и учетом повторности (минимум 10 инъекций).

⁶ Расчет затрат на лапароскопическую операцию по поводу эхинококка осуществляется на основе цены в соответствии с данными на дату 07.02.2018 года с корректировкой ее на норму рентабельности - 25%.

который предусматривает определение неполной себестоимости этой сложной медицинской услуги, в которую включаются только прямые затраты. Косвенные затраты на себестоимость не относятся, а непосредственно вычитаются из дохода, полученного в течение того периода, в котором они были осуществлены.

На основе применения обоснованных в процессе исследования методических подходов и принципов экономического анализа затрат на терапевтическое и хирургическое лечение эхинококкоза предложены:

1. Модель расчета себестоимости сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза на основе подхода «step-down» и метода калькуляции по полным затратам, которую можно представить формулой:

$$CCMS = SCRC \times (1 + CSRSC (IC)) (1); \text{ где}$$

CCMS – себестоимость сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза;

CRC – затраты центров поступлений (прямые затраты);

CSRSC (IC) – коэффициент распределения затрат центров поддержки (косвенные затраты), рассчитанный как определенная их часть, которая, в соответствии с определенным критерием, относится к себестоимости сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза. Примером его расчета может быть подход распределения затрат на оплату электроэнергии, приведенный в Методике расчета стоимости услуги по медицинскому обслуживанию, в случаях, когда в центрах поступлений не установлены счетчики электроэнергии. Учреждения здравоохранения обычно не имеют столь подробных сведений о потреблении электроэнергии, а если они и есть, счетчики электроэнергии могут регистрировать уровень потребления электроэнергии вместе для нескольких подразделений/отделений, объединенных общим местом расположения. Стоимость электроэнергии в этом примере должна рассматриваться как косвенная затрата, что требует применения определенного косвенного показателя оценки – критерия распределения затрат по подразделениям/отделениям. В случае потребляемой электроэнергии общим критерием распределения затрат выступает площадь помещения (количество квадратных метров) в каждом структурном подразделении/отделении, которая применяется как косвенный показатель уровня потребления электроэнергии [15].

Опираясь на этот подход, коэффициент распределения затрат центров поддержки (косвенных затрат) по критерию площади помещений можно рассчитать по формуле:

$$CSRSC (IC) = DCRC / (TICE / TAPTF) \times TAPRC (2), \text{ где:}$$

DCRC – прямые затраты центров поступлений;

TICE – совокупные косвенные затраты на оплату электроэнергии;

TAPTF – общая площадь помещений лечебного учреждения;

TAPRC – общая площадь помещений центров поступления.

Следует подчеркнуть, что коэффициент распределения затрат центров поддержки (косвенные затраты) можно рассчитывать на основе других критериев, например, количества пациентов, получающих медицинские услуги определенного вида, трудоемкости конкретной медицинской услуги.

2. Модель расчета себестоимости сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза на основе подхода «step-

down» и метода калькулирования «direct-cost» можно представить формулой:

$$CCMS = SDCRC (3), \text{ где:}$$

CCMS – себестоимость сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза;

DCRC – затраты центров поступлений.

Определение расчетной себестоимости терапевтического и хирургического лечения эхинококкоза печени по второй модели производилось на основе данных таблицы 2.

1. Модель расчетной себестоимости по методу «direct-cost» единицы сложной медицинской услуги по терапевтическому лечению эхинококкоза печени при применении его амбулаторно-поликлинической формы:

С расходов центров поступлений поликлиник: терапевтически-консультационные услуги паразитолога = 921 грн.

2. Модель расчетной себестоимости по методу «direct-cost» единицы сложной медицинской услуги по хирургическому лечению эхинококкоза в стационаре:

С расходов центров поступления хирургических отделений стационаров: серологические и ультразвуковые исследования (887 грн); терапевтически-консультационные услуги паразитолога (одна консультация – 307 грн); консультационные услуги хирурга (три консультации – 732 грн); оперативные вмешательства (лапароскопическая операция по поводу эхинококка – 14850 грн), лечебные манипуляции (1700 грн): 887 грн. + 307 грн + 732 грн + 14850 грн + 1700 грн = 18476 грн.

На основе предложенных моделей расчетной себестоимости сложных медицинских услуг по лечению эхинококкоза печени определялась линейка расходов центров поступлений в соответствии с методом и формами организации предоставления сложной медицинской услуги:

921 грн. - амбулаторно-поликлиническая форма терапевтического лечения;

18476 грн - хирургическое лечение в стационаре.

Выводы. Проведенный сравнительный экономический анализ себестоимости амбулаторного терапевтического лечения эхинококкоза печени и хирургического лечения в стационарах медицинских учреждений на основе предложенной методики учета затрат центров поступлений дает основание для следующих выводов и рекомендаций:

1) предложенная методика калькулирования себестоимости лечения эхинококкоза на основе затрат подразделений медицинских учреждений, которые являются центрами поступлений, с учетом его методов (терапевтический, хирургический) и организационных форм (амбулаторное и стационарное лечение) является достаточно эффективным инструментом экономического анализа затрат, связанных с предоставлением сложных медицинских услуг;

2) затраты центров поступлений медицинских учреждений на хирургическое лечение эхинококкоза печени в 20 раз превышают затраты на амбулаторно-терапевтическое лечение;

3) в ситуации выбора метода лечения эхинококкоза печени (терапевтический или хирургический) следует учитывать не только медицинский аспект проблемы как, несомненно, приоритетный, но и экономический, поскольку социально-экономическая эффективность сложной медицинской услуги зависит как от лечебного эффекта применения того или иного метода, так и от затрат на его достижение;

4) экономически целесообразным является сочетание методов терапевтического и хирургического лечения эхи-

нококкоза, что позволяет достичь более высокой эффективности на основе оптимизации затрат на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов И. Г. Отдаленные результаты хирургического лечения эхинококкоза печени: Автореф. дис. . канд. мед. наук. Махачкала. 1998. 24 с.
2. Бессонов А. С. Полицистные эхинококкозы и гидатидозы – опасные экзотические зоонозы. Ветеринария. 2001. № 11. С. 30-33.
3. Ветшев П.С., Мусаев Г.Х. Современный взгляд на состояние проблемы эхинококкоза. Анналы хирургической гепатологии. 2006. Т. 11. № 1. С. 26-30.
4. Геллер И. Ю. Эхинококкоз. Москва: Медицина, 1989. 208.
5. Единственная унифицированная методика расчета стоимости медицинских услуг, амбулаторно-поликлинического и стационарного лечения. Часть 1. URL: <https://www.apteka.ua/article/143330>.
6. Журавлев В А., Русинов В.М., Щербаков Н.А. Гидатидозный эхинококкоз печени. Хирургия. 2004. № 4. С. 51-54.
7. Любченко П.Н., Легоньков Ю.А., Мусаев Г.Х., Мальцева Л.М., Полякова Е.А. Длительное течение множественного гидатидозного эхинококкоза. Клиническая медицина. 2004. № 10. С. 71-74.
8. Милонов О. Б., Рабкин И. Х., Гуреева Х. Ф. Компьютерная томография в диагностике эхинококкоза печени. Хирургия. 1983. № 2. С. 113-117.
9. Мусаев Г.Х. Гидатидный эхинококкоз: диагностика и комплексное лечение: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2000. 38 с.
10. Мусаев Г. Х., Лотов А. Н., Харнас С. С. Щадящая хирургия эхинококкоза. Тезисы докладов научно практич. конф.: Московская медицинская академия им. И. М.Сеченова, Москва, 2003. С. 8-15.
11. Мусаев Г. Х., Харнас С. С., Лотов А. Н. и др. Современные подходы к лечению больных гидатидозным эхинококкозом. Анналы хир. гепатол. 2002.Т. 7. № 1. С. 322-323.
12. Назыров Ф. Г. Ильхамов Ф. А. Хирургическое лечение осложненного эхинококкоза печени. Анналы хирургической гепатологии. 1999. Т. 4. № 1. С. 11-16.
13. Назыров Ф. Г., Девятков А. В., Махмудов У. М. Спорные вопросы и причины повторных операций при эхинококкозе. Анналы хирургической гепатологии. 2007. Т. 12. № 1. С. 29-35.
14. Нечитайло М.Е., Буланов, К.И., Черный В.В., Саенко В.Ф. Хирургическое лечение эхинококкоза печени.. Анн. хирург.гепатол. 2001. № 1. Т. 6. С.41-50.
15. Об утверждении Методики расчета стоимости услуги по медицинскому обслуживанию: постановление Кабинета Министров Украины от 27 декабря 2017 года № 1075. URL: <https://www.kmu.gov.ua/ua/npas/pro-zatverdzhennya-metodiki>
16. Сайт: <https://medlabtest.ua/uk/patients / Analizy / ehinokokk-echinococcus-granulosus-antitela-igg>.
17. Сайт: <https://dila.ua/>.
18. Сайт: <http://analitika-lab.com.ua/price>.
19. Сайт: <http://medilux.com.ua/>.
20. Сайт42. : <https://www.novo.lviv.ua/research/ultrasound>.
21. Сайт: <https://leoderm.com.ua/ultrazvukova-diagnostyka / uzd-pechinky />.
22. Сайт:http://ua.prostodoctor.com.ua/meditsinskie_uslugi/instrumentalnaya_diagnostika/1/19/140/any.
23. Сайт: <http://www.invitro.ua/ua/offices/service/ust/harkov>.
24. Сайт: <https://doc.ua/klinika/kyev/poli-klinika/poli-klinika-na-petra-grigorenko>.
25. Сайт: <https://doc.ua/doctors/kyev/all/parazitolog>.
26. Сайт: <https://likarni.com/doctors/kharkiv/hirurgija>.
27. Сайт: <https://treatment.co.ua/konsultacii>.
28. Сайт: <http://xn----ctbja3ai7a5b.xn--j1amh/protseduri-tamanipulyatsiyi2/>.
29. Сайт: <https://bilyak.com.ua/operations/laparoscopy/laparoskopichne-vidalennya-kist-pechin/>
30. Цыбырне К.А., Андон Л.Г., Исак И.Г. Комбинированная инструментальная диагностика эхинококкоза печени. Хирургия. 1984. № 1. С. 71-73.
31. Чебышев Н. В., Стреляева А. В., Маленков А. Г., Садыков В.М. Эхинококкоз органов грудной полости. СПб.: Медицина, 2002. 416 с.
32. Шевченко Ю. Л., Харнас С. С., Мусаев Г. Х. Противорецидивная терапия в хирургическом лечении больных эхинококкозом печени. Анналы хирургии. 2007. № 5. С. 35-38.
33. Эседов Э., Хамидова Х. А., Шахназарова Х. А. Клиническая и морфофункциональная характеристика гидатидозного эхинококкоза печени. Терапевт. архив. 2002. № 11. С. 50-55.
34. Baliharova V., Skalova L., Maas R. F. et al. The effects of benzimidazole anthelmintics on P4501A in rat hepatocytes and HepG2 cells. Res Vet Sci. 2003. Vol. 75; 61-69.
35. Ascenti Barlubaeva R. A., Mukhamedjhanov I. Computerized tomography in the assessment of obstructive jaundice caused by hepatic hydatid cyst. La Tomografia Computerizzata nella valutazione dell'itero ostruttivo determinato da cisti idatidee epatiche. Sonography in operated patients with echinococcosis of the liver. Abstr. 10-th European Congress of Radiology. Vienna, 1999; 2-3.
36. Biava M. F., Dao A., Fortier B. Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease. World J. Surg. 2001; 25(1): 10-14 .
37. Bildik N., Cevik A., Altıntaş M., Ekinci H., Canberk M., Gülmen M. Efficacy of preoperative albendazole use according to months in hydatid cyst of the liver. J Clin Gastroenterol. 2007 Mar;41(3). Pp. 312-316.
38. Bozbuga N., Erentug V., Eren E., Erdogan H. B., Kirali K., Antal A., Akinci, E., Yaku C. Pericardiectomy for chronic constrictive tuberculous pericarditis. Tex Heart Inst J. 2003. V.30. 180-185.
39. Brunetti E., Troia G., Garlaschelli A. L. et al. Twenty years of percutaneous treatments for cystic echinococcosis: a preliminary assessment of their use and safety. Parasitologia 2004. V. 46. 367-370.
40. Didier E. S., Maddry J. A., Brindley P. J., Stovall M. E. and Didier P. J. Therapeutic strategies for human microsporidia infections. Expert. Rev. Anti. Infect. 2005. Ther. 3; 419-434.
41. Doğru D, Kiper N, Özçelik U, Yalçın E, Göçmen A. Medical treatment of pulmonary hydatid disease: for which child? Parasitol Int. 2005 Jun;54(2); 135-138.
42. Jiang C. P., Don M., Jones M. Liver alveolar echinococcosis in China: clinical aspect with relative basic research. World J Gastroenterol 2005. V. 11; 4611-4617.
43. Kilani T., Hammami S. E. , Horchani Y. et al. at al. Hydatid disease of the liver with thoracic involvement. World J. Surg. 2001. V. 25. P. 40-45.
44. Kuntz C., Manner M. Hepatic echinococcosis with gallstones of the echinococcal cavity. Dtsch Med Wochenschr. 1995 Dec 8;120(49):1699-702.
45. Lanier A. R., Trujillo D. E., Schantz P. M., Wilson J. F. et al C. omparison of serologic tests for diagnosis and follow-up of

- alveolar hydatid disease. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1987. Vol. 37. № 3: 609-615.
46. Nontasut P., Claesson B.A., Dekumyoy P. et al. Double-dose ivermectin vs albendazole for the treatment of gnathostomiasis. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 2005. Vol. 36. 650-652.
47. Nontasut P., Singhasivanon V., Prarinyanuparp V. et al. Effect of single-dose albendazole and single-dose mebendazole on *Necator americanus* // South. Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth. 1989. Vol. 20. P. 237-242.
48. Okelo G.B. Hydatid disease: research and control in Turkana, III. Albendazole in the treatment of inoperable hydatid disease in Kenya—a report on 12 cases. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1986. Vol. 80. Pp. 193-195.
49. Stankovic N., Ignjatovic M., Nozic D. et al. Liver hydatid diseases morphological changes of protoscolex after albendazole therapy Vojnosanit Pregl. 2005. Vol. 62. № 3; 75-179; 101.
50. Xu M., Yu L., Shi M., He X. Diagnosis and classification of hepatic echinococcosis by ultrasonography. Chin Med. J. England. 1998. Vol. 111. № 4. Pp. 346-350.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COST OF TREATMENT OF ECHINOCOCCOSIS BY THERAPEUTIC AND SURGICAL METHODS (BASED ON THE STEP-DOWN METHODOLOGY)

¹Bodnya K., ²Marchenko O., ³Shevchenko L., ¹Veliyeva, T., ¹Bodnya, I., ¹Navet T.

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine; ²Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The aim of the study was to carry out a comparative economic analysis of the costs of therapeutic and surgical treatment of liver echinococcosis based on the developed methodological approaches and principles for calculating the cost of complex medical services in accordance with the «step-down» methodology.

The model for calculating the cost of complex medical services for the treatment of echinococcosis was justified. The sum of costs of outpatient and inpatient units that directly provide medical care (direct costs) to the costs of support centers (indirect costs) was adjusted, which among simple medical services based on the chosen criterion were distributed. Calculation of costing items out on the basis of the direct-cost costing method was carried.

Based on the proposed model, a comparative analysis of the cost of treatment of liver echinococcosis using therapeutic and surgical methods was carried out. As a result of the study, it was proved that the therapeutic method is less expensive than the surgical method. This is the basis to recommend it for wider use in medical practice, especially in cases when there is a problem of choosing the method of treatment of echinococcosis. Cost optimization is facilitated by a combination of surgical intervention and therapeutic treatment.

Keywords: therapeutic and surgical treatment of echinococcosis, cost centers, receipt centers and support centers, direct and indirect costs, calculation of the cost of treatment of echinococcosis, methods «step-down» and «direct-cost».

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕБЕСТОИМОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ И ХИРУРГИЧЕСКИМ МЕТОДАМИ (МЕТОДОЛОГИЯ «STEP-DOWN»)

¹Бодня Е.И., ²Марченко О.С., ³Шевченко Л.С., ¹Велиева Т.А., ¹Бодня И.П., ¹Навет Т.И.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины; ²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Целью исследования явилось осуществление сравнительного экономического анализа затрат на терапевтическое и хирургическое лечение эхинококкоза печени на основе разработанных методических подходов и принципов калькулирования себестоимости комплексных медицинских услуг в соответствии с методологией «step-down».

Обоснована модель калькулирования себестоимости сложной медицинской услуги по лечению эхинококкоза, в соответствии с которой сумма затрат центров поступлений амбулаторно-поликлинических и стационарных подразделений, непосредственно оказывающих медицинскую помощь (прямые затраты), корректировалась на затраты центров поддержки (косвенные затраты), распределяемые между простыми медицинскими услугами на основе избранного критерия. Расчет статей калькуляции осуществлялся на основе метода калькулирования себестоимости «direct-cost».

На основе предложенной методики осуществлен сравнительный анализ себестоимости лечения эхинококкоза печени терапевтическим и хирургическим методами. В результате исследования доказано, что терапевтический метод является значительно менее затратным, чем хирургический, что является основанием рекомендовать его для более широкого применения в медицинской практике, особенно в тех случаях, когда возникает проблема выбора метода лечения эхинококкоза. Оптимизации затрат способствует также сочетание хирургического вмешательства и терапевтического лечения.

რეზიუმე

ექინოკოკოზის თერაპიული და ქირურგიული მეთოდებით მკურნალობის თვითღირებულების შედარებითი ანალიზი («STEP-DOWN» მეთოდოლოგია)

¹ე.ბოდნია, ²ო.მარჩენკო, ³ლ. შევჩენკო, ¹ტ.ველიევა, ¹ი.ბოდნია, ¹ტ.ნავეტი

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული აკადემია, უკრაინა; ²იაროსლავ მუდრის სახ. ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექინოკოკოზის თერაპიული და ქირურგიული მეთოდებით მკურნალობის ხარჯების შედარებითი ეკონომიკური ანალიზი კომპლექსური სამედიცინო მომსახურების თვითღირებულების კალკულაციის «STEP-DOWN» მეთოდოლოგიის შესაბამისად შემუშავებული მეთოდოლოგიური მიდგომებისა და პრიციპების საფუძველზე.

დასაბუთებულია ექინოკოკოზის მკურნალობისას რთული სამედიცინო მომსახურების თვითღირებულების კალკულაციის მოდელი, რომლის მიხედვითაც ამბულატორიულ-პოლიკლინიკური და სტაციონარული დანაყოფების ხარჯები, სადაც უშუალოდ ტარდება სამედიცინო მომსახურება (პირდაპირი ხარჯი) კორექტირდება დამხმარე ცენტრების ხარჯებით (ირიბი ხარჯი), რაც განაწილებული იყო მარტივ სამედიცინო მომსახურებებზე შერჩეული კრიტერიუმის საფუძველზე. კალკულაციის პუნქტების გაანგარიშება ხორციელდებოდა თვითღირებულების კალკულაციის «direct-cost» მეთოდის მიხედვით.

შემოთავაზებული მეთოდის საფუძველზე ჩატარებულია ღვიძლის ექინოკოკოზის თერაპიული და ქირურგიული მეთოდებით მკურნალობის თვითღირებულების შედარებითი ანალიზი. კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ თერაპიული მეთოდი მნიშვნელოვნად უფრო მაკლებხარჯიანია, ვიდრე ქირურგიული, რაც წარმოადგენს საფუძველს სამედიცინო პრაქტიკაში მისი უფრო ფართოდ გამოყენების რეკომენდებისათვის, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც დგება ექინოკოკოზის მკურნალობის მეთოდის შერჩევის პრობლემა. ხარჯების ოპტიმიზებას ხელს უწყობს, ასევე, ქირურგიული ჩარევის და თერაპიული მკურნალობის შერწყმა.

MOLECULAR-BIOLOGICAL THYROID PROFILE DURING AUTOIMMUNE DISEASE - HASHIMOTO AND RIEDEL'S THYROIDITIS

¹Gvianishvili T., ¹Gogiasvili L., ²Chkhobadze M.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; ²Akaki Tsereteli Kutaisi State University, Georgia

Riedel's thyroiditis (RT) is a rare, chronic inflammatory disease of the thyroid gland characterized by a dense fibrosis that replaces normal thyroid parenchyma (Riedel, 1896). The fibrotic process invades adjacent structures of the neck and extends beyond the thyroid capsule. This feature differentiates RT from other inflammatory or fibrotic disorders of the thyroid. Extension beyond the thyroid also differentiates this from the fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis [6].

Involvement in RT may be unilateral or bilobar. Thyroid function depends on the extent to which the normal thyroid gland has been replaced by fibrotic tissue. Most patients are euthyroid, but hypothyroidism is noted in approximately 30% of cases. Rarely, hyperthyroidism can occur, but this is probably secondary to a coexisting condition [17].

The etiology of RT is unknown, but it may be related to a relatively new group of rare disorders, IgG4-related systemic disease (IgG4-RSD) [9,12]. One theory of pathogenesis postulates that RT results from an autoimmune process. A second theory holds RT to be a primary fibrotic disorder [13]. However, IgG4-RSD may unify these 2 seemingly disparate etiologies.

The following evidence supports an autoimmune pathogenesis for RT [2,19]:

- the presence of antithyroid antibodies in a significant percentage of patients with RT (67%);
- the pathologic features of cellular infiltration, including lymphocytes, plasma cells, and histiocytes;
- the frequent presence of focal vasculitis on pathologic examination;
- the favorable response of a subset of patients with RT to treatment with systemic corticosteroids.

The theory that RT is a primary fibrotic disorder is supported by its association with multifocal fibrosclerosis. This uncommon idiopathic syndrome is characterized by fibrosis involving multiple organ systems. The extracervical manifestations of multifocal fibrosclerosis can include retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, orbital pseudotumor, pulmonary fibrosis, sclerosing

cholangitis, lacrimal gland fibrosis, and fibrous parotitis [4]. RT may be 1 manifestation of this multifocal disease [11,18].

The histopathologic changes of RT closely resemble those observed in multifocal fibrosclerosis. Additionally, one third of published RT cases have demonstrated at least 1 manifestation of extracervical fibrosclerosis. The ability of systemic corticosteroids and tamoxifen to inhibit fibrogenesis accounts for the favorable effect of such treatment in both conditions [3,10].

Material and methods. The research database is a comprehensive treatment for total thyroiditis from both sexes, operational material obtained after total thyroidectomy, unilateral lobectomy and partial resection of the thyroid gland. Retrospective material is also used. All clinical diagnostic data were collected. All patients provided written informed consent.

From Hashimoto's 27 cases, 21 cases have been inherited by the Hashimoto goiter of any size or thyroiditis. There was no hereditary load during the Riedel's thyroiditis.

For the purpose of objective evaluation of the data, the study involves 17 cases of Graves' disease, in which case 6 cases of inherited have been reported in the case of different thyroid pathologies (hypo- and hyperthyroidism, pregnancy dysfunction) and 10 cases of Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) were used as control compared group [1,8].

Total number of patients – 62.

Hashimoto's thyroiditis (HT) (n=27, female - 20, male - 7). Riedel's thyroiditis (n=8, female - 8, male - 0). Graves' autoimmune disease (n=17, female - 12, male - 5). PTC (n=10, female - 10, male - 0). The age of the patients varied from 25 to 76 years, the average age was 50±5 years.

Clinical manifestation. The most common symptoms of RT are the local compressive symptoms: dysphagia, dyspnea, sore throat and cough. Hypothyroidism was reported in 30% of cases. According to the literary data, fibrosis of nearby anatomical structures can rarely cause recurrence symptoms of laryngeal nervous paralysis or hypoparathyroidism, which has not been established on our material.

Hashimoto's most common symptoms include thyroid labor, easily tiredness, weight gain, thermal rejection, joint and muscle pains, bradycardia, dysmenorrhea, and other types of reproductive dysfunction.

The symptoms of Graves's disease are caused by direct and indirect effects of hyperthyroidism. Our material has been dysfunctional of CNS dysfunction, more frequently; signs of excitation, as well as tolerance to temperature, decreased weight in the face of increased appetite, especially remarkable are the muscle weakness, various forms of heart rhythm and conductivity.

Histological and Immunohistochemical (IHC) methods of study. The material is the tissue samples of the thyroid gland in the operative path. 75% of patients have been treated with lobectomy, totally or partial thyroidectomy. Material received Surgical Card of Tbilisi Clinics and National Center for Interventional Medicine of West Georgia, it is represented as retrospective (2014-16 years), as well as analysis of prospecting research (2017-18 years).

Tissue samples of thyroid gland obtained by operated 10% of the formalized buffer solution are then painted with H&E. After the selection, the material was prepared for immunohistochemical research.

Based on the main task of research, tissue samples were studied using the following antibodies: Thyroid transcription factor 1 (TTF1) (clone SPT24, Novocastra); Protein S100 (RTU-S100p Polyclone Antibodies) (Biogenex); CD34 (clone QBEnd / 10, Novocastra); TSH (Biogenex); CD56 (clone, CD564, Leica, UK); p63 (clone 7JUL, Leica, UK). Each marker was evaluated in 500-100 cells on 8-10 patients of individual groups.

Sections were fixed on poly-L-lysine-coated glass slides and prepared as follows: 1) deparaffinization, rehydration and incubation for 20 minutes in 3% H₂O₂; 2) Immersion in phosphate-buffered saline (PBS) for 20 min; 3) Antigen retrieval in the microwave (600 W) for 20 min, followed by cooling in citrate buffer (0.01 m, pH 6.0).

Specimens were incubated with the primary antibodies for 1 hour at room temperature. Then was washed three times with PBS at room temperature. Hematoxyline is used to power the nuclei.

All procedures were carried out in compliance with antibodies manufacturer's protocols (BioGenex, USA; Novocastra, UK).

The statistic analysis was performed using Microsoft Excel 7.0, SPSS-22 version and Mann – Whitney U – test (p value <5%).

Results and their discussion. Results of histopathological research of Hashimoto's thyroiditis and activity of parallel immunohistochemical reactions indicate that the thyroid parenchyma is non-homogeneous in terms of cell components, as well as molecular biological features.

Hashimoto's thyroiditis leading histopathological process is the introduction of thyroid parenchyma (Fig.1), which is accompanied by hypertrophy/hyperplasia of lymphoid follicular and secondary germination centers, with the abundance of macrophages and plasma cells. In the thyroid parenchyma atrophic follicles and necrosis areas was detected. The atrophic-invasive process of parenchyma confirms the negative reaction in the lymphoid tissue and the diffuse-focal expression of the same marker in isolated tissues of the gland with CD34 (precedent growth factor).

In Riedel's thyroiditis, both histological and immunohistochemical characteristics of thyroid gland revealed active transformational and fibroplastic processes in the gland parenchyma, namely: diffuse-focal moderate expression of TTF-1 in stroma fibroblasts and capillary endotheliocytes. The TTF-1 positive structures were revealed in stromal elements and in the surrounding areas of the capillary wall in the form of clusters and combined bales.

In Riedel's thyroiditis, there is a deliberate replacement of glandular parenchyma with connective graft and reduction of the production of the thyroid hormone cellular mass, it is noteworthy that the activation of the neuroectodermal genesis cells (Hurtle Cells) does not change, as evidenced by the diffuse-mixed expression of the specific S100 protein in the parafollicular domains.

Graves' disease - characteristic of the control group material, is undergoing a TSH-dependent hyperplasia of follicular cells, showing clinical picture of hyperthyroidism and does not contain immuno- and cellular potential of malignancy [16].

Due to the interest of our research, in the case of the main and control group tissue samples were studied in CD56 and p63 receptor activity. CD56, except that the nerve cell adhesion molecule, it is expressed in the normal, non-neoplastic thyroid follicular cells and its expression decreases the thyroid neoplasm, especially in the PTC [7]. In Hashimoto's «parenchyma» PTC progressive detection of the precursor cells and their markers, as well as the presence of high intensity lymphocytic infiltration as the immunological factor of progression of malignancy, were expressed [5].

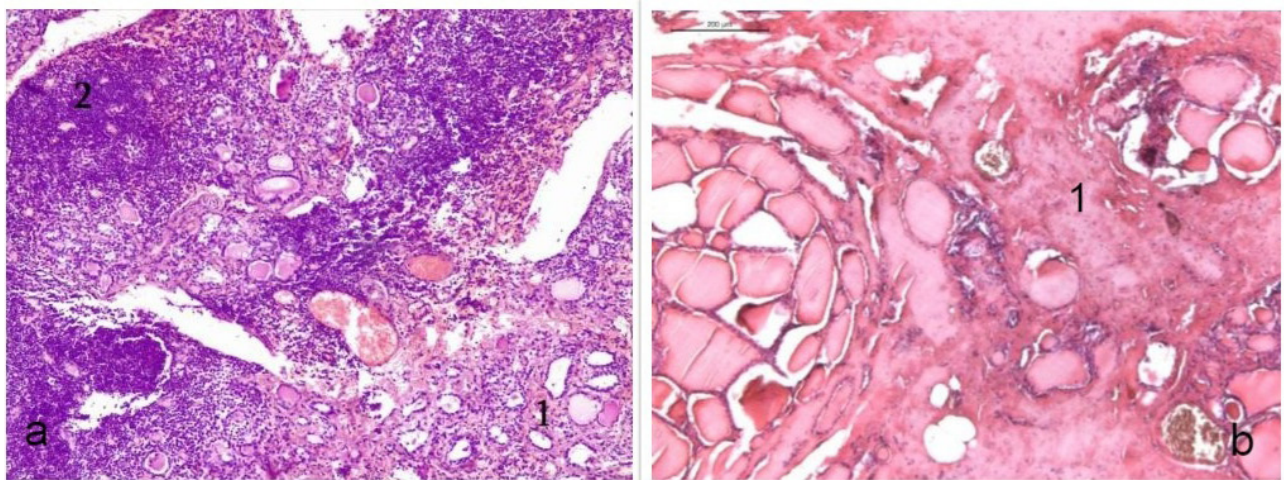


Fig. 1. H&E, X100. a - HT - rgw reduction of thyroid parenchyma (1), lymphoid nodules hypertrophy with fused secondary germinative centers (2). b - RT - small follicular structures, severe fibrosis (1)

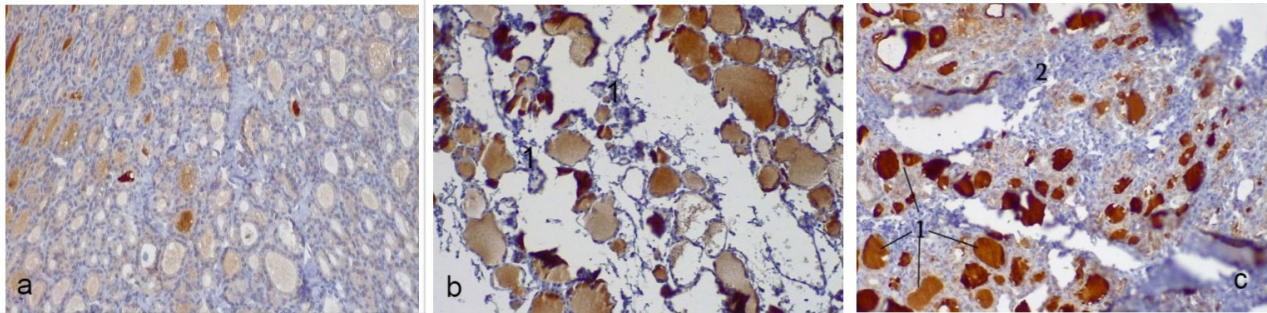


Fig. 2. CD56 expression, immunoperoxidase reaction, X100. a - HT - weak reaction. b - RT - high positive diffuse reaction in the colloid. negative expression in follicular cells (1). c - PTC - marked expression in the colloid (1), negative - in glanural tissue (2)

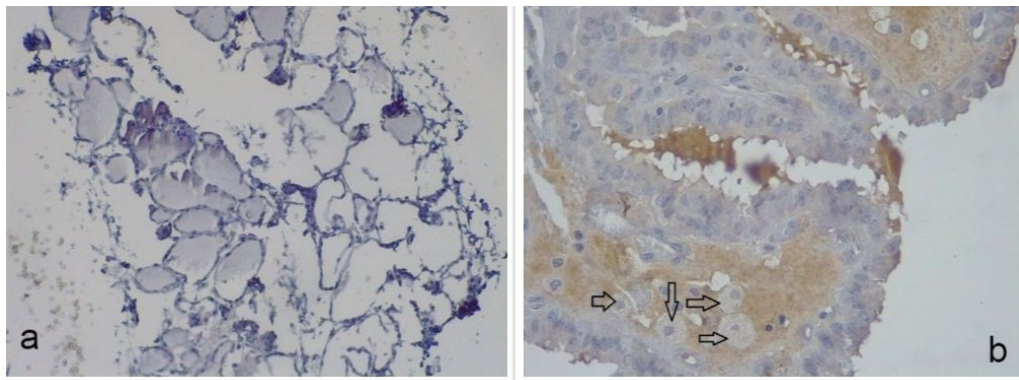


Fig. 3. p63 expression. Immunoperoxidase reaction. a - RT - weakly background reaction. X100. b - PTC - apoptotic nuclei (arrow) moderately positive. X400

We suggest that the biomarkers CD56 and p63 could be used to detect a normal, non-neoplastic follicular cell. Moreover, it is described in the case of malignisation CD56 expression, which indicates the final malignant transformation of follicular cells [14]. On the other hand, the expression of tumor protein p63 (TP63) – as member of the p53 transcription factors and stem/progenitor cell regulator, also may be considered as sensitive predictive factor of malignancy. Finally, both of these ideas were based on our research [5,16].

Comparative study of the Riedel's and Hashimoto's thyroiditis has shown the following results: during Hashimoto's thyroiditis CD56 negative or weak positive reaction has been shown to indicate the presence of malignant potential in the tested case (Fig.2a).

As seen from the material, the p63 does not give a significant reaction to the PTC, while the CD56 adhesive factor shows a high expression in the colloid and in fact a negative receptor response to glandular cells. Especially noteworthy is the CD56 negative answer to the dysplastic districts (Fig. 2a).

In case of papillary carcinoma (Fig. 2) CD56 receptor-positive area is only found in the colloid.

In case of papillary carcinoma (as positive control) tumor tissue reaction in p63 protein was negative and moderately positive to the apoptotic cells nuclei (Fig. 3b).

In the case of Riedel's thyroiditis, the active fibroplastic transformation of the thyroid gland parenchyma has been observed in a weak baseline reaction of p63 (Fig.3a). It can be assumed that in the Riedel's thyroiditis case p63 protein, as the «cancer stem cells» molecular structure, does not appear in the glandular tissue with that approach in mind that malignisation potential abovementioned type of autoimmune thyroiditis is minimal.

Thus, CD56 expression in the Riedel's thyroiditis parenchyma was not observed in the follicular cells, only into colloid, like

the papillary carcinoma (Fig. 2b), and was unequally negative as Hashimoto's thyroiditis both glandular and stromal structures. According Ola Abdelraouf Harb and other authors, observation data about CD56 predicting role in Hashimoto's Thyroiditis (considering malignisation potential), we also use this marker for differentiation between HT and RT risk as PTC precursors. Important is significant positive correlation in CD56 and p63 activities and PTC developing within HT parenchyma, from one hand, and absence of specific link into CD56 activity and neoplastic transformation possibility into RT, from other hand (Mann-Whitney U-Test, respectively).

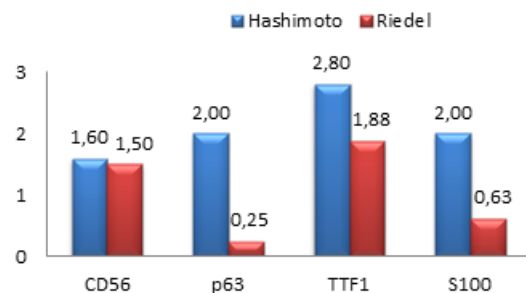


Fig. 4. Chart of average of IHC in the compered groups

Conclusion. As above mentioned, Hashimoto's thyroiditis is characterized by lymphoplasmotic infiltration, associated with massive invasion in the parenchyma. Fibroplastic processes in Riedel's thyroiditis occur by the form of acellular fibrosis, which is accompanied by a follicular reduction, like Hashimoto's thyroiditis dynamics, but our study result, involving the examination of the papillary carcinoma and its immuno-profile, has shown the following: during the PTC typically is a high CD56 activity, that is confirmed high correlation by Mann-Whitney U-Test.

In contrast, Riedel's thyroiditis was presented in negative receptors for CD56 and p63 in glandular cells, due to the biopotential of these two factors, Riedel's thyroiditis disorders, despite to Hashimoto thyroiditis, have low malignisation potential and consequently, the cancer stem/progenitor does not exist in the cellular population, as well as the results of TTF1 research (Figs. 4-6).

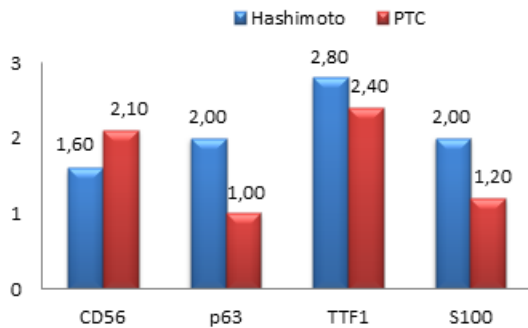


Fig. 5. Chart of average of IHC in the compared groups

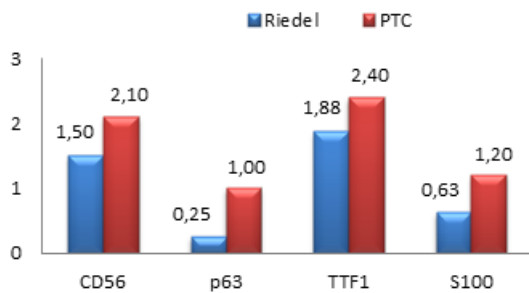


Fig. 6. Chart of average of IHC in the compared groups

Based on all of the data, we can conclude: histological and immunohistochemical heterogeneity is characteristic for autoimmune thyroiditis, but for both processes (Hashimoto's thyroiditis, Riedel's thyroiditis) is specific to the progressive introduction of glandular tissue and replacement with rigid, sometimes, scar tissue. According to molecular-biological research data, we cannot exclude dysplastic and neoplastic transformation in progenitor cells during Hashimoto's thyroiditis versus Riedel's autoimmune Thyroiditis.

Acknowledgements. The research study was supported by A. Nashville Institute of Morphology, Iv. Javakheti Tbilisi State University.

REFERENCES

- Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005; 71: 874-878.
- Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(9):1312-8.
- Elizabeth N. Pearce, M.D., Alan P. Farwell, M.D., and Lewis E. Braverman, M.D. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348:2646-2655.
- Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, Sebo TJ, Fatourechi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the mayo clinic experience, 1976-2008. *Thyroid.* 2011; 21(7):765-72.

- Gogiashvili L., Chkhobadze M., Tsagareli Z., Dgebuadze M., Melikadze E., Kvachadze T. and Kikalishvili N. Immunoreactivity of thyroid papillary microcarcinoma associated with Hashimoto thyroiditis. *Academia Journal of Scientific Research* 2017; 5(10): 432-438.
- Guerin CK. Riedel Thyroiditis. *Medscape:* 2017.
- Harb OA. Value of CD56, HBME-1, and CK19 Expression in Predicting the Risk of Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) Occurrence in Hashimoto's Thyroiditis (HT) Patients. *J Oncol Res Treat.* 2017; 2:117.
- Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 474-482.
- Katabathina VS, Khalil S, Shin S, Lath N, Prasad SR. Immunoglobulin G4-Related Disease: Recent Advances in Pathogenesis and Imaging Findings. *Radiol Clin North Am.* 2016; 54 (3):535-51.
- Lee DY, Moon JS, Kim GE, Kim HK, and Kang HC. Riedel Thyroiditis in a Patient with Graves Disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013; 28(2): 138-143.
- Levy JM, Hasney CP, Friedlander PL, Kandil E, Occhipinti EA, Kahn MJ. Combined mycophenolate mofetil and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid.* 2010; 20(1):105-7.
- Li Y, Zhou G, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Bai Y, Liu Z, Taniguchi E, Miyauchi A, Kakudo K. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25:1086-97.
- Pusztaszeri M, Triponez F, Pache JC, Bongiovanni M. Riedel's thyroiditis with increased IgG4 plasma cells: evidence for an underlying IgG4-related sclerosing disease? *Thyroid.* 2012; 22(9):964-8.
- Rasha MA, Lobna SS. Potential diagnostic utility of CD56 and claudin-1 in papillary thyroid carcinoma and solitary follicular thyroid nodules. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2012; 24: 175-184.
- Riedel B.M. Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. *Verh. Dtsch. Ges. Chir.* 1896; 25: 101-105.
- Rurua N., Gogiashvili L., Tsagareli Z. Immunohistochemical investigation of angiogenesis activity in thyroid gland under Hashimoto's Thyroiditis versus Diffuse Toxic Goiter. *Journal of Basic & Clinical Medicine.* 2015; 4(1):32-36.
- Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol.* 1988; 90(6):715-22.
- Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, Topliss DJ. Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9):3543-9.
- Takekuma K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocrine Journal.* 2015; 62(8):725-31.

SUMMARY

MOLECULAR-BIOLOGICAL THYROID PROFILE DURING AUTOIMMUNE DISEASE - HASHIMOTO AND RIEDEL'S THYROIDITIS

¹Gvianishvili T., ¹Gogiashvili L., ²Chkhobadze M.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; ²Akaki Tsereteli Kutaisi State University, Georgia

Investigated 62 sample of thyroid gland obtained after surgical intervention, including: HT (n=27), RT (n=9), Graves' dis-

ease (n=17) and papillary thyroid carcinoma (n = 10). The slides were studied using classical histological and immunohistochemical methods: H&E, TTF1, TSH, S100-protein, CD56 and p63.

Dispite of the histological and immunohistochemical heterogeneity of Thyroiditis HT and RT, the progressive involution of the glandular tissue with the replacement by the sever fibrosis, in some cases by the scar tissue is observed as damage sign. In Hashimoto thyroiditis, the foci of follicular epithelium dysplasia were determined, with p63 positive and CD56 negative reactions. Graves' disease is characterized by high TSH expression as well as lymphoproliferation with the formation of large fused nodules with germinative centers.

With Riedel's thyroiditis, there is a moderate expression of TTF-1 in the stroma and capillary endotheliocytes, as well as diffuse-focal moderate expression of S100 protein in cells of neuroectodermal population. The reaction to malignant transformation markers - CD56 and p63 - in the tissue of Thyroid gland with Thyroiditis, Riedel was definitely negative.

Keywords: Autoimmune Thyroiditis, Thyroid Gland Histology, Immunohistochemistry, CD56, p63.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ – ХАШИМОТО И РИДЕЛЯ

¹Гвианишвили Т.П., ¹Гогашвили Л.Е., ²Чхобадзе М.Г.

¹Тбилисский государственный университет им И. Джавахишвили; ²Кутаисский государственный университет им. А. Церетели, Грузия

Исследованно 62 образца щитовидной железы, полученных после операционного вмешательства, в том числе: HT (n=27), RT (n=9), болезнь Graves' (n=17), а также папиллярная карцинома щитовидной железы (n=10). Материал исследовали классическими, гистологическими и иммуногистохимическими методами: H&E, TTF1, TSH, S100 белок, CD56 и p63.

Несмотря на гистологическую и иммуногистохимическую гетерогенность тироидитов HT и RT, общим признаком поражения является прогрессирующая инволюция железистой ткани с замещением грубофиброзной, в некоторых случаях – рубцовой тканью. При тироидите Hashimoto определялись очаги дисплазии фолликулярного эпителия, которые имеют p63-позитивную и CD56-негативную реакцию. Болезнь Грейвса отличается высокой TSH экспрессией, а также лимфопролиферацией с формированием крупных слившихся герминативных центров в фолликулах.

При тироидите Риделя отмечается умеренная экспрессия TTF-1 в строме и эндотелиоцитах капилляров, а также диффузно-очаговая умеренная экспрессия S100 протеина в клетках нейроэктодермальной популяции. Реакция на маркеры злокачественной трансформации - CD56 и p63, в ткани щитовидной железы при тироидите Риделя была однозначно отрицательной.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის მოლეკულურ-ბიოლოგიური პროფილი აუტოიმუნური დაავადებების - Hashimoto-ს და Riedel's თიროიდიტის დროს

¹თ. გვიანიშვილი, ¹ლ. გოგიაშვილი, ²მ. ჩხობაძე

¹ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²აკაკი წერეთლის სახ. ქუთაისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

შესწავლილია 62 პაციენტისგან ოპერაციული გზით მიღებული ფარისებრი ჯირკვლის ქსოვილოვანი ნიმუში: ჰაშიმოტოს თიროიდიტი (n=27), რიდელის თიროიდიტი (n=9), Graves' აუტოიმუნური დაავადება (n=17), ფარისებრი ჯირკვლის პაპილური კარცინომა (n=10). მასალა შესწავლილია კლასიკური ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის მეთოდებით: H&E, TTF1, TSH, S100 ცილა, CD56 და p63-ის იმუნური პროფილის გათვალისწინებით.

მიუხედავად აუტოიმუნური თიროიდიტებისთვის დამახასიათებელი ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური ჰეტეროგენობისა, Hashimoto-ს და Riedel's თიროიდიტის შემთხვევაში ადგილი აქვს ჯირკვლოვანი ქსოვილის პროგრესულ ინვოლუციასა და ჩანაცვლებას უხეშფიბროზული, ზოგჯერ ნაწიბუროვანი ქსოვილით. Hashimoto-ს თიროიდიტის დროს გამოვლინდა ფოლიკულური ეპითელიუმის დისპლაზიის კერები p63-ის დადებითი და CD56-ის უარყოფითი რეაქციით. Graves' დაავადებისთვის დამახასიათებელია როგორც TSH-ის მაღალი ექსპრესია, ასევე ლიმფოციტური ფოლიკულების ფორმირება შერწყმული გერმინაციული ცენტრებით.

Riedel's თიროიდიტის დროს ადგილი აქვს TTF-1 ზომიერ ექსპრესიას სტრომაში და კაპილარების ენდოთელიოციტებში, ასევე S100 პროტეინის დიფუზურ-კეროვან ზომიერ ექსპრესიას ნეიროექტოდერმული უჯრედების პოპულაციაში. მაღიგნური ტრანსფორმაციის მარკერებზე რეაქცია - CD56 და p63- Riedel's თიროიდიტის ქსოვილოვან ნიმუშებში ერთმნიშვნელოვნად უარყოფითია.

EFFECTS OF HIGH AND LOW DOSES OF ETHANOL, GIVEN TO RATS DURING THE PROCESS OF PREGNANCY, ON THE BEHAVIOR AND THE BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THEIR OFFSPRINGS

Devdariani M., Davlianidze L., Nebieridze M., *Darbaidze M., Gugushvili M., Sikharulidze N., Kekoshvili T., Mitagvaria N.

*Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi; *Georgian National University, Tbilisi, Georgia*

It is known that the impact of many stressogenic factors on the biological systems, despite their nature is characterized by one common characteristic of the action – the emergence of seemingly paradoxical response of the system, or within a certain dose range it induces a well expressed positive response, while a high dose - also a well-expressed negative response. So, here we are dealing with a well-known phenomenon of “hormesis”. From this point of view, a lot of very important and interesting data regarding ethanol are obtained. The analysis of relevant available literature has shown that the impact of ethanol low doses is studied both in humans and experimental animals. The consumption of its low (or moderate) doses by humans is associated with very positive events - the reduction of risk development of coronary diseases, stroke and, generally of mortality [5]. This phenomenon was called “French Paradox”, although, it appears to be the phenomenon of alcohol-related hormesis.

The receiving of behavioral manifestation of hormesis phenomenon became possible in our earlier experiments (in white rats) under the influence of various stressogenic factors (including ethanol) [6,11]. So, we have got an opportunity to establish a range of ethanol hormetic dose for female white rats (ml/kg) for a certain period (during the pregnancy) as well as to study the effect of this and higher dose intake on their offspring. Particularly, a possible impact of such an action (prenatal) on memory and learning processes of the offspring [6], as well as on their blood rheological properties. Just this latter appears to be a main goal of the results presented in this article.

The consumption of red wine has shown that besides the antioxidant effects [4], ethanol has a positive action on cardiovascular system. In particular, it leads to the reduction of blood coagulation factors, e.g. of fibrinogen and von Willebrand factor, as well as the decrease in thrombocytes levels [13]. There was also information that ethanol induced a growth of high-density lipoproteins and a decrease in low density ones in blood plasma [7,8].

The studies of Framingham et al. have clearly shown that the anomalous changes in hemorheological parameters can be considered, as potential risk-factors of cardiovascular diseases. It has been established that a regular but moderate taking of ethanol is related to the reduction of fibrinogen level in the plasma [4,14], which correlates with the decrease in plasma viscosity [9]. At the same time, there are some studies which show that after a moderate alcohol intake (during two weeks) there are no changes either in fibrinogen, or in the hematocrit or viscosity of blood [10].

Based on the above-said, as it was mentioned, we were interested in studying changes in the behavior of pregnant rats' offspring, as well as in blood rheological properties obtained after the intake of ethanol hormetic dose and in case of its excessive intake.

Material and methods. Behavioral experiments were carried out in 1 control and 2 experimental groups of 2-months old white rats (in each group 10 rats, weighing 150-200 g). The mothers of control group animals during pregnancy every day were intraperitoneally given 1 ml/100 g of saline solution. The mothers of experimental group animals during pregnancy were intraperitoneally given ethanol in various doses: mothers of the I experimental group – hormetic dose (0.025 mg/100 g), while the

animals of the II experimental group – a high dose (0.2 mg/100 g). The peculiarities of behavior and motor activity in all three groups were studied by using multi-way elevated maze (Fig. 1).

From the point of view of learning and memory processes analysis, the use of various maze methods in behavioral experiments has begun in the early twentieth century and continues up to this day. In such type experiments the mazes of various constructions are used and the most convenient and simple among them are considered to be multiway mazes, presented in Fig. 1. The reason for this appears to be the fact that it is very easy to change its configuration – to complicate or simplify the task for the animals. It gives us an opportunity to observe the behavior of animals in different experimental conditions. By the use of methods of attempt and errors, a rat learns to move by optimal trajectory necessary for passing the maze and according to the difficulty of the task the animal performs it in some minutes or seconds. For the determination of learning or memory level it is sufficient to record the following indices – a number of errors, which is determined by a number of optimal deviations from the trajectory and the time, necessary for the animal to perform the given task, or to reach the end of the maze and enter the nest-box with other members of its group. We think that for the solution of given scientific goals the most optimal methodical approach is the use of multi-way, elevated mazes (Fig. 1).

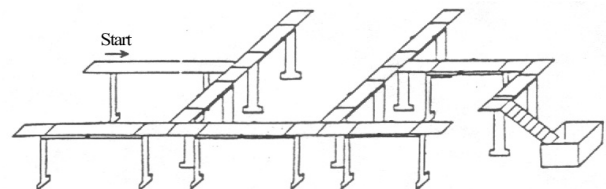


Fig. 1. The construction of elevated multi-way maze

The maze consists of 30 cm elevated platforms, made from organic glass, being on which is a non-ethological condition for the animal and it tries quickly escape the maze. The results of earlier conducted our behavioral experiments are partially presented in the previous paper [6].

The measurement of blood hematocrit and viscosity

After the completion of behavioral experiments in multi-way maze, the blood samples were taken from the animals of control and both experimental groups and by the use of centrifuging method a value of hematocrit was determined [2]. At the same time plasma viscosity was measured using Hess capillary viscometer.

The statistical reliability of obtained data was determined by Student's criterion. The difference in the results was considered as statistically significant in case of $p < 0.05$.

The obtained results and their discussion

Before the conducting our behavioral experiments the selected groups of animals were in the nest-box for a few days. The beginning of movement in the maze and finding a way to nest-box was not motivated by food and water intake, but was due

only to the goal to escape from non-ethological conditions. The results of 7-days experiments in multi-way elevated maze have shown [6] a reliable difference between the animals of control and the II experimental groups, according to an average time for maze passing (Fig. 2).

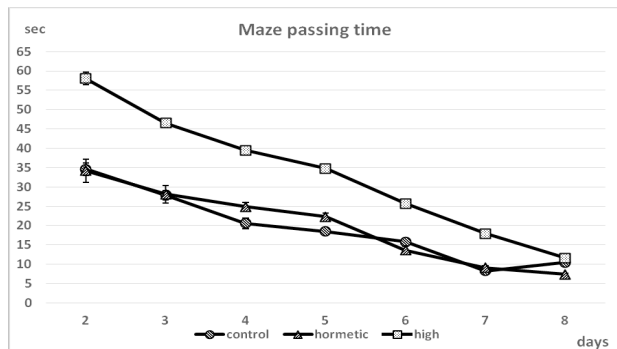


Fig. 2. Full time for maze passing: in the offspring of control group and experimental groups which at prenatal development period received ethanol hormetic and high doses. The ordinate – time in seconds, the abscissa – experimental days

Also a reliable difference ($p < 0.05$) between the indices of the I and II experimental group animals was observed according to an average time of maze passing. It should be noted that the animals of the II experimental group are characterized by long-lasting indices, as compared with those of control and the I experimental groups. Based on the obtained data, an unreliable difference has been revealed according to all experimental days – a similar tendency of task learning is observed in these two groups. While performing the given test, the dynamics of errors in the I experimental group statistically does not differ from the control one. It should be emphasized that in conditions of maze experiment, statistically reliable difference according to the errors in the learning process has not been revealed among the groups. The experimental results obtained in multi-way maze show that in pregnancy period an intraperitoneal daily administration of low dose ethanol does not worsen the learning process of offspring, as compared to the control group. As to prenatal administration of ethanol high dose, the reliable differences occur, which are based on data of every experimental day of learning, as compared to the control and the I experimental groups. An average time of maze running is prolonged in this group.

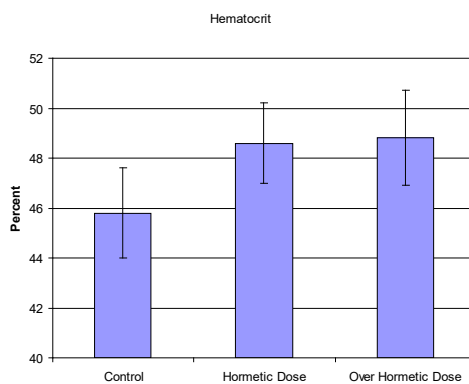


Fig. 3. Control group - average values of blood hematocrit in the offspring of pregnant rats under the impact of ethanol hormetic dose and in the offspring of pregnant rats under the impact of ethanol high dose

Now let's review what the data have been obtained as a result of blood samples analysis of all three groups' animals. Both the hematocrit and plasma viscosity were within the norm in control group animals (Figs. 3 and 4), while in the II and the III experimental groups the hematocrit appeared to be increased by about 3% (Fig. 3). As to the indices of plasma viscosity in the II group animals (Fig. 4), it practically did not differ from the indices of control group animals (the difference was not reliable). But in the III group of animals (in the offspring under the action of ethanol high dose) the viscosity increases by 29% on an average, which is quite significant change.

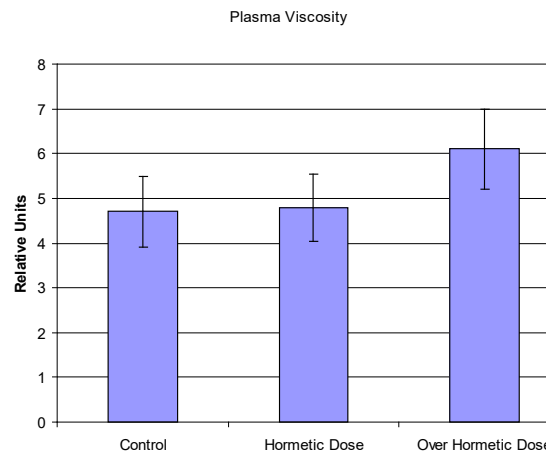


Fig. 4. Control group - average values of blood plasma viscosity in the offspring of pregnant rats under the impact of ethanol hormetic dose and in the offspring of pregnant rats under the impact of ethanol high dose

Based on the data presented in available literature, in conditions of ethanol-controlled administration there are no unequal data on the changes in hematocrit both in humans and in experimental animals. However, there is no doubt about the impact of ethanol on blood rheological properties, especially on such indices as plasma viscosity [12]. But the data are presented based on the analysis of human (or experimental animals) blood rheological properties that were directly given ethanol in one or another dose and not of their offspring. But in our experiments, it has been established that the impact of ethanol high dose during the pregnancy causes a well pronounced increase of plasma viscosity in offspring, which has a crucial importance in blood circulation. The disorder of blood circulation induces a hypoxic condition (especially in nerve tissue) and the disturbance of its functioning. This is the result of that we have observed in behavioral experiments of the offspring of female rats exposed to high dose. We believe that this fact has a very great importance, as we are talking about remote results, which are manifested not only in its recipient, but also in its offspring.

REFERENCES

1. Booyse F.M., Parks D.A. Moderate wine and alcohol consumption: beneficial effects on cardiovascular disease. *Thromb. Haemost.* 2001; 86:517–528.
2. Bull B.S., Koepke J.A. Procedure for determining packed cell volume by the hematocrit method. Third edition. NCCLS publication H7-A3. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, 2000.
3. Cordova A.C., Jackson L.S., Berke-Schlessel D.W., Sumpio B.E. The cardiovascular protective effect of red wine. *J. Am. Coll. Surg.*, 2005; 200:428–439.

4. Creina S. Stockley The relationships between alcohol, wine and cardiovascular disease. *Nutrition and Aging* 3 (2015) 55–88.
5. Djoussé L., Gaziano J.M. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation*, 2007; 115:34–39.
6. Gugushvili M., Devdariani M., Nebieridze M., Svanidze I., Gegenava L., Museridze D., Gobechia L., K. Aptsiauri. The impact of ethanol low (hormetic) dose on the peculiarities of behavioral reactions and the learning of spatial tasks of rats offspring during the pregnancy. *Proceedings of the Georgian National Academy of Sciences, Biomedical series*, 2017, 43, 3-4, 119-127 (in Georgian).
7. Hannuksela M.L., Rämetsä M.E., Nissinen A.E., Liisanantti M.K., Savolainen M.J. Effects of ethanol on lipids and atherosclerosis. *Pathophysiology*, 2004; 10:93–103.
8. Henry J. Pownall, Antonio M. Gotto Jr New Insights into the High-Density Lipoprotein Dilemma. *Trends in endocrinology and metabolism*, 2016; 27(1): 44-53.
9. Jensen T., Retterstøl L.J., Sandset P.M., Godal H.C., Skjongsberg O.H. A daily glass of red wine induces a prolonged reduction in plasma viscosity: a randomized controlled trial. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2006; 17:471–476.
10. Kaul S., Belcik T., Kalvaitis S., Jayaweera A.R., Choi S.W., Wei K. Effect of modest alcohol consumption over 1–2 weeks on the coronary microcirculation of normal subjects. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2010; 11:683–689.
11. Mitagvaria N., Lazrshvili I., Devdariani M., Davlianidze L., Nebieridze M., Saginadze N., Kvachakidze I., Gumberidze L., Sikharulidze N. Hormesis - a basis for homeostasis in the presence of stressors. An example of hyperthermic stress. *Journal of Biological Physics and Chemistry* 2015; 15: 187-193.
12. Ni Aleksey, Taqi Ahmad Cheema, Cheol Woo Park. Numerical investigation on the structural characteristics of multiple RBCs in a stenotic microcapillary under plasma-alcohol solution. *Korea-Australia Rheology Journal*. 2015; 27(2): 163–171.
13. Ruf J.C. Alcohol, wine and platelet function. *Biol Res*. 2004; 37(2): 209-215.
14. Salem R.O., Laposata M. Effects of alcohol on hemostasis. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2005; 123:96–105.
15. Seiji Gotoh, Jun Hata, Toshiharu Ninomiya et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.014>

SUMMARY

EFFECTS OF HIGH AND LOW DOSES OF ETHANOL, GIVEN TO RATS DURING THE PROCESS OF PREGNANCY, ON THE BEHAVIOR AND THE BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THEIR OFFSPRINGS

Devdariani M., Davlianidze L., Nebieridze M.,
*Darbaidze M., Gugushvili M., Sikharulidze N.,
Kekoshvili T., Mitagvaria N.

Iv. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi;
**Georgian National University, Tbilisi, Georgia*

In our experiments it has been established that during pregnancy the impact of ethanol high dose on rats' offspring induces a well pronounced increase of plasma viscosity, which is extremely important in blood circulation. The disruption of blood circulation causes a hypoxic condition (especially, in

nervous tissues) and the disturbance of its functioning. This is the result of what has been seen in the behavioral experiments of female rats' offspring under the influence of ethanol high dose. We consider that it has a crucial importance, as we speak about the remote results of ethanol consumption, which are manifested not only in rats, taking ethanol, but also in its offspring.

Keywords: ethanol, pregnant rats, offspring, behavioral disorders.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ И ВЫСОКИХ ДОЗ ЭТАНОЛА, ПРИНЯТЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ САМКАМИ БЕЛЫХ КРЫС, НА ПОВЕДЕНИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ИХ ПОТОМСТВА

Девдариани М.И., Давлианидзе Л.Ш., Небиеридзе М.И.,
*Дарбаидзе М.М., Гугушвили М.Л., Сихарулидзе Н.Н.,
Кекошвили Т.Г., Митагвария Н.П.

*Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; *Грузинский национальный университет, Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилось определение изменений в поведении потомства беременных крыс и в реологических свойствах крови, после приема этанола в дозе, содержащей гормон, и в случае его чрезмерного потребления.

В опытах на 30 белых крысах-самках выявлено, что воздействие высокими дозами этанола во время беременности вызывает хорошо выраженное повышение вязкости в плазме крови, что имеет принципиальное значение для кровообращения, ухудшение которого приводит к гипоксическим состояниям ткани и нарушению ее функционирования (особенно нервной ткани). Именно следствием этого являются поведенческие изменения, выявленные в наших опытах и возникшие у потомства самок, которые в процессе беременности находились под действием высоких доз этанола. Авторы предполагают, что вышеизложенное имеет принципиальное значение, так как речь идет об отдаленных эффектах, которые проявляются не только у принимающих этанол, но и у их потомства.

რეზიუმე

ვირთავების მაკეობის პერიოდში მიღებული ეთანოლის დაბალი და მაღალი დოზების გავლენა ნაყარის ქცევასა და სისხლის რეოლოგიურ მახვენებლებზე

მ. დევდარიანი, ლ. დავლიანიძე, მ. ნებიერიძე,
*მ. დარბაიძე, მ. გუგუშვილი, ნ. სიხარულიძე,
თ.კეკოშვილი, ნ. მითაგვარია

*ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი; *საქართველოს ეროვნული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო*

ცდებში დადგინდა, რომ ეთანოლის მაღალი დოზით ზემოქმედება მაკეობის პირობებში ვირთავების ნაყარში იწვევს პლაზმის სიბლანტის კარგად გამოხატულ ზრდას, რასაც უადრესად პრინციპული მნიშვნელობა აქვს სისხლის მიმოქცევაზე, რომლის შეფერხებაც, გან-

საკუთრებით ნერვულ ქსოვილში, იწვევს ჰიპოქსიურ მდგომარეობას და მისი ფუნქციონირების დარღვევას. ზემოაღნიშნულის შედეგს წარმოადგენს ქცევითი ცვლილებები იმ ვირთაგვების ნაყარში, რომლებიც მაკეობის პერიოდში იმყოფებოდნენ ეთანოლის მაღა-

ლი დოზების ზეგავლენის ქვეშ. ავტორებს მიაჩნიათ, რომ ამას უაღრესად პრინციპული მნიშვნელობა აქვს, რადგან ეხება ეთანოლის მიღების შორეულ ეფექტებს, რომლებიც ვლინდება არა მარტო ეთანოლის მიმდებ ცხოველებში, არამედ მათ შთამომავლობაშიც.

SUCCESSFUL REHABILITATION OF PATIENT DISABLED BY THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND THE MODIFIED EPIGENETIC STATUS (POLYMORPHISMS DRD2 2137 T/T, MTRR 66 A/G, MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C) – CASE REPORT

Grechanina Yu., Bugaeva E., Lisniak S., Staruseva V., Shmulich O.

*Kharkov National Medical University; Interregional specialized Medical Genetic Center –
Center of Rare (Orphan) Diseases, Kharkov, Ukraine*

To date, autism spectrum disorders (ASD) are considered as an epidemic - only in the last 5 years the frequency of pathology has increased from 1: 166 to 1:68 children [7, 18, 23].

There is no single etiopathogenetic mechanism of ASD development, but there are theories of its origin (genetic and non-genetic) [2, 6, 16]. A major role in the pathogenesis of ASD now belongs to the violation of epigenetic status in the form of gene polymorphisms [15]. Gene polymorphism is a genetic event in which the structure of genes changes and this affects the function of proteins. An example of such polymorphism is the polymorphic variants of the genes of methylation cycle enzymes, which is gaining increasing interest due to its involvement in the epigenetic process of DNA methylation.

The gene DRD2, encoding the D2-receptor of dopamine, is located in the locus 11q22.3-q23.1 and many researchers associate polymorphism of this gene with bipolar disorders [1,3,4,8-12,17,19,20,22,24,25]. Dopamine receptors refer to the mesolimbic system, which are mainly expressed in the striatum, containing a number of polymorphic markers. One of them, TAQ1 A (rs1800497), located in the 3'-noncoding region of the gene, has functional consequences in the form of different expression of the receptor. The minor allele (T, or A1) is characterized by a lower expression compared with the allele (C, or A2) and leads to a decrease in receptor density in the striatum [5,13,14].

For bipolar disorders, hyperfunction of these receptors is characteristic, including an increase in density, which is associated with the development of the clinical picture [17]. However, studies on transgenic animals with increased expression of DRD2 in the striatum have shown that their behavior is characterized by reduced motivation and reduction of social interactions, hence, DRD2 receptors can be an important factor in the development of behavioral disorders [1,12,21].

Goal - to demonstrate an example of the effectiveness of correction of metabolic disorders in the autistic spectrum disorder.

Material and methods. In the process of the child's examination, clinical-genealogical, syndromological, biochemical, molecular-genetic and instrumental methods of investigation were used.

Results and their discussion. The child N. (girl), 6 years old, was consulted in KhMSMCG-CR(O)Z in connection with *complaints* about the delay of psycho-speech development (does not

speak, does not always respond to her name), hyperexcitability, excessive sweating during sleep (lower part of the head, neck and upper body), periodic subfebrile condition, thermoneurosis, increased salivation; no contact.

Observed by a neurologist and a psychiatrist. Diagnosed with: Delayed psycho-speech development, sensory alalia, autistic spectrum, ADHD.

The anamnesis: the girl from I pregnancy, I physiological birth in gestation period of 39-40 weeks. She was born with a weight of 3100 grams, a height of 52 cm, with a triple wrapping of the umbilical cord around the neck and trunk. After birth, a sluggish sucking reflex were noted, the mother fattened the baby with a mixture on goat's milk. With the introduction of complementary foods, the stool (often undigested with an admixture of mucus, a tendency to diarrhea) was disrupted, and in this connection the order of introduction of complementary foods - meat, cereals, vegetables, and then fruit was changed. The stool was normalized by 3 years after restriction in the diet of gluten-containing products, introduction of probiotics and enzyme preparations. In addition, with the onset of compliance with the gluten-free diet, the burping ceased, the periodically appearing "chemical" odor from the mouth disappeared. At 4 years the child had repeated stool disorders, parents suggest that such violations could arise due to water changes. It was advised by a children's gastroenterologist, the diagnosis of lamblia (ELISA method) was diagnosed, treatment was not received.

Motor development corresponded to age: at 5 months began to crawl and sit, at 6 months - to stand with support, at 10 months - to walk by the hand, at 11 months - independent walking.

At the age of 2, for no apparent reason, the parents noted that the girl is becoming less and less contactive, she does not say that her behavior has been violated. Personal hygiene skills were formed by 3.5 years.

Examined:

- nuclear magnetic tomography of the brain (2 years), conclusion: There were no abnormal volumetric changes, MR signs of bilateral sinusitis;

- EEG - moderate widespread changes in the bioelectrical activity of the brain, indicating a decrease in the functional state of the cortex, with an emphasis on changes in the irrational character in the temporal part of the right hemisphere; Epileptiform and apparent focal activity are not recorded; There are no signs

of electrogenesis inconsistency with the age norm.

- coagulogram - no change;
- aggregation of platelets - moderate hypoaggregation;
- antibodies to gliadin - increased IgG titer;
- antibodies to deamidized antibodies to gliadin - the IgG titer is increased;
- search for heavy metals (hair) - decreased calcium, potassium, manganese, selenium, zinc;
- study of polymorphic variants of genes of the methylation cycle - revealed heterozygous compound polymorphisms MTRR 66 A / G, MTHFR 677 C / T, MTHFR 1298 A / C;
- full-sequence sequencing of the genome - revealed polymorphism DRD2 2137 T / T;
- blood amino acids (high-performance liquid chromatography) - moderate increase in the levels of valine, leucine, isoleucine; Reduction of methionine, glutamic acid, phenylalanine.
- virologic examination (ELISA) - a moderate increase in the IgG titer to CMV was detected;
- ECG - no echocardiographic signs of pathology;
- organic urine acids - moderately reduced 5-hydroxyproline, hippuric acid.

The polymorphic variants were obtained by polymerase chain reaction on a specialized equipment «RealTime MX3005». PCR analysis included 3 laboratory steps: 1) clinical samples processing (by DNA Isolation); 2) conduction of PCR reaction (amplification); 3) detection of amplification products (in this method - obtaining results in real time).

Principle of the method is the following. The human genomic DNA isolated from blood leukocytes using DNA express-blood reagent undergoes an analysis. With a sample of isolated DNA, two amplification reactions are carried out in parallel — with two pairs of allele-specific primers. The mixture contains the intercalating dye SYBR Green, the fluorescence of which increases many times when embedded in the resulting double-stranded product. The results of the analysis allow us to give three types of conclusions: normal homozygote; heterozygote; pathological homozygote.

Features of the phenotype: at 6 years the child was 127 cm, 24 kg, pale skin, brown hair, blue eyes, large brushes, large feet, large calves, diastema between the upper central incisors, flat-valgus deformation of the feet, muscular dystonia.

At the examination: hyperhomocysteinemia was detected (which in combination with hypomethionemia and the presence of polymorphic variants of the enzymes of the methylation cycle; enzymes indicate a change in the epigenetic status), secondary lactase deficiency (C/T polymorphism).

Based on complaints, anamnestic data, phenotype features, clinical genealogy analysis, as well as the results of additional research methods, a *final diagnosis* was made:

Autistic spectrum disorder. Epigenetic disease (polymorphisms DRD2 2137 T/T, MTRR 66 A/G, MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C). Hyperhomocysteinemia. Nonspecific aminoacidopathy. Secondary lactase insufficiency. Intolerance to gluten.

Taking into account the results obtained, cofactor therapy (P-5-P, betaine (TMG)) has been recommended, it was recommended to limit foods high in tyrosine (dopamine precursor), adherence to gluten-free and lactose-free diet, followed by control of homocysteine, blood amino acids and organic acids in Urine.

At the control examination (after 1 month) the level of organic acids of urine was normalized, but non-specific aminoacidopathy was maintained (aspartic acid, serine, glutamic acid, glycine,

β -aminobutyric acid, phenylalanine, tryptophan, ornithine was lowered, alanine, proline, leucine, Isoleucine, citrulline, arginine, histidine, asparagine, lysine). The level of homocysteine decreased two times. When studying the level of vitamins of group B, an increase in cyanocobalamin, a decrease in riboflavin; The level of pyridoxine - at the lower limit of the norm.

Taking into account the received results, three courses of therapy were recommended, including a folate cofactor diet, filling the vitamin deficiency, restoring the balance of blood amino acids. Against the backdrop of treatment, the child had words, she became calmer, salivation and subfebrillitis left. At the end of the treatment, the control of previously changed parameters, observation of the neurologist, psychiatrist, rehabilitation measures was recommended.

Conclusion. Violation of the epigenetic status in the form of disturbance of the methylation cycle and the function of the mesolimbic system in a child with autism spectrum disorders plays an important role in the pathogenesis of the clinical picture development, on the one hand, and on the other hand, it allows to develop an individual tactic of managing the patient with obtaining a positive effect.

From point of view of psychiatry, topical is a psychosocial maladjustment of patient with the disability of the autistic spectrum disorder, violation of an individual integration in the environment, the impossibility of adaptation during a long time. This requires profound follow-up by specialists in pathopsychology. Thus, further prospects correspond to deeper mutual integration of clinical genetics and psychology.

REFERENCES

1. Gallo E.F., Meszaros J., Sherman J. et al. Accumbens dopamine D2 receptors increase motivation by decreasing inhibitory transmission to the ventral pallidum. // *Nature Communications* 2018; 9:1086.
2. Yenkovyan K., Grigoryan A., Fereshetyan K., Yepremyan D. Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders // *Behavioural Brain Research*. 2017; 331: 92-101.
3. Алфимова М.В., Абрамова Л.И., Бондарь В.В., Каледа В.Г., Голимбет В.Ю. Психологические механизмы нарушений у больных шизофренией и их родственников. *Журнал неврологии и психиатрии* 2009; 109: 34-39.
4. Алфимова М.В., Голимбет В.Ю., Коровайцева Г.И., Аксенова Ю.Б., Лежейкл Т.Б. Ассоциация гено со способностью больных шизофренией к пониманию психического состояния других людей. *Журнал неврологии и психиатрии* 2013; 8: 23-28.
5. Gadow K.D., Pinsonneault J.K., Perlman G., Sadee W. Association of dopamine gene variants, emotion dysregulation and ADHD in autism spectrum disorder // *Research in Developmental Disabilities* 2014; 35(7): 1658–1665.
6. Ivanov H.Y., Stoyanova V.K., Popov N.T., Vachev T.I. Autism spectrum disorder – a complex genetic disorder // *Folia Medica*. 2015; 57(1): 19-28.
7. Myers S.M., Voigt R.G., Colligan R.C. et al. Autism spectrum disorder: incidence and time trends over two decades in a population-based birth cohort // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2018. – doi: 10.1007/s10803-018-3834-0
8. Barnett J.H., Scoriels L., Munafò M.R. Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism // *Biol Psychiatry*. 2008; 64: 137-144.

9. Bauze D., Piekuse L., Keverer L. et al. Association of single nucleotide polymorphism in chromosome 11 with autism spectrum disorder // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Natural Sciences 2014; 67(6): 453-456.
10. Buckert M., Kudielka B.M., Reuter M., Fiebach C.J. The COMT Val158Met polymorphism modulates working memory performance under acute stress // Psychoneuroendocrinology. 2012; 37: 1810-1821.
11. Chen D., Liu F., Shang Q., Song X., Miao X., Wang Z. Association between polymorphisms of DRD2 and DRD4 and opioid dependence: evidence from the current studies // Am J Med Genet. B Neuropsychiatr Genet. 2011; 156B: 661-670.
12. Della O.H., Torre L., Paes A., Henriques T.B. et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphisms and externalizing behaviors in children and adolescents // BMC Medical Genetics. 2018; 19: 1.
13. Gangi N., Messinger D. S., Martin E. R., Cuccaro M. L. Dopaminergic variants in siblings at high risk for autism: associations with initiating joint attention devon // Autism Res. 2016; 9(11); 1142-1150.
14. Gluskin B.S., Mickey B.J. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. // Translational Psychiatry 2016; 6(3).
15. Grechanina Ye.Ya. Autism. Geneticheskiye i epigeneticheskiye problem (Genetic and epigenetic problems) // Scientific journal of the Ministry of Health of Ukraine. 2015; 2(3): 3-12.
16. Griesi-Oliveira K., Sertié A.L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling // Einstein (São Paulo). 2017; 15(2): 233-238.
17. Kuo H.-Y., Liu F.-C. Molecular pathology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder-like phenotypes using rodent models. // Frontiers in Cellular Neuroscience 2018; 12(78).
18. Nieratschker V., Frank J., Mühleisen T.W., Strohmaier J., Wendland J.R., Schumacher J., Treutlein J., Breuer R., Jamra R.A., Mattheisen M., Herms S., Schmal C., Maier W., Nöthen M.M., Cichon S., Rietschel M., Schulze T.G.. The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and its potential association with schizophrenia: Findings from a large German case-control and family-based sample // Schizophr Res. 2010; 122: 24-30.
19. O'Tuathaigh C.M.P., Kirby B.P., Waddington J.L. Mutant mouse models: Genotype-phenotype relationships to negative symptoms in schizophrenia // Schizophr Bull. 2010; 36: 271-288.
20. Wang Y.-S., Lee S.-Y., Chen S.-L. et al. Role of DRD2 and ALDH2 genes in bipolar II disorder with and without comorbid anxiety disorder // European Psychiatry. 2013; 29(3): 142-148.
21. Sumiyoshi T., Kunug H., Nakagom K. Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia. // Frontiers in Neuroscience 2014; 8, No. 395.
22. Ashok A.H., Marques T.R., Jauhar S. et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment // Molecular Psychiatry 2017; 22(5): 666-679.
23. Lyall K., Croen L., Daniels J. et al. The changing epidemiology of autism spectrum disorders // Annual Review of Public Health. 2017; 38(1): 81-102.
24. Voisey J., Swagell C.D., Hughes I.P., Lawford B.R., Young R.M., Morris C.P. HapMap tag-SNP analysis confirms a role for COMT in schizophrenia risk and reveals a novel association // Eur Psychiatry. 2012; 27: 372-376.
25. Wang Y., Fang Y., Shen Y., Xu Q. (2010). Analysis of association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and negative symptoms in chronic schizophrenia // Psychiatry Res. 2010; 179: 147-150.

SUMMARY

SUCCESSFUL REHABILITATION OF PATIENT DISABLED BY THE AUTISTIC SPECTRUM DISORDER AND THE MODIFIED EPIGENETIC STATUS (POLYMORPHISMS DRD2 2137 T/T, MTRR 66 A/G, MTHFR 677 C/T, MTHFR 1298 A/C) – CASE REPORT

Grechanina Yu., Bugaeva E., Lisniak S., Staruseva V., Shmulich O.

Kharkov National Medical University; Interregional specialized Medical Genetic Center – Center of Rare (Orphan) Diseases, Kharkov, Ukraine

Autism spectrum disorders (ASD) are considered an epidemic - only in the last 5 years the incidence of pathology has increased from 1: 166 to 1:68 children. The main role in the pathogenesis of ASD currently belongs to the violation of the epigenetic status in the form of gene polymorphisms. An example is the polymorphic variants of the genes of the folate-methionine cycle enzymes, which regulate the epigenetic status through a methylation process.

The article presents a case of autism spectrum disorder against the background of impaired epigenetic status (metabolic dopamine neurotransmitters and the methylation cycle). Individually selected metabolic correction based on biochemical parameters allowed improving behavior, stimulating speech development, stopping long subfebrile and hypersalivation.

Keywords: autistic spectrum disorder, epigenetic disorders, dopamine, methylation.

РЕЗЮМЕ

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ УСПЕШНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТА С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И МОДИФИЦИРОВАННОГО ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАТУСА

Гречанина Ю.Б., Бугаева Е.В., Лесняк С.В., Старусева В.В., Шмулич О.В.

Харьковский национальный медицинский университет; Межрегиональный специализированный медико-генетический центр - центр редких (орфанных) болезней, Харьков, Украина

Расстройства аутистического спектра (РАС) считаются эпидемией - только за последние 5 лет частота патологии увеличилась с 1:166 до 1:68 детей. Основная роль в патогенезе РАС в настоящее время принадлежит нарушению эпигенетического статуса в виде генных полиморфизмов. Примером являются полиморфные варианты генов ферментов фолатно-метионинового цикла, которые регулируют эпигенетический статус посредством процесса метилирования.

В статье представлен случай расстройства аутистического спектра на фоне нарушенного эпигенетического статуса (нарушение метаболизма дофаминовых нейротрансмиттеров и цикла метилирования). Индивидуально подобранная метаболическая коррекция, основанная на биохимических показателях, позволила улучшить поведение, стимулировать развитие речи, купировать длительный субфебрилитет и гиперсаливацию.

რეზიუმე

აუტისტური სპექტრის და მოდიფიცირებული ეპიგენეტიკური სტატუსის მქონე პაციენტის წარმატებული რეაბილიტაციის შემთხვევის აღწერა

ი. გრენანინა, ე. ბუგაევა, ს. ლესნიაკი, ვ. სტარუსევა, ო. შმულიჩი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; რეგონთაშორისი სპეციალიზებული სამედიცინო-გენეტიკური ცენტრი – იშვიათი (ორფანული) დაავადებების ცენტრი, ხარკოვი, უკრაინა

აუტისტური სპექტრის დარღვევები ეპიდემიად ითვლება, ვინაიდან მხოლოდ ბოლო 5 წლის განმავლობაში ამ პათოლოგიის სისშირე ბავშვებში გაიზარდა

1:166-დან 1:68-მდე. აუტისტური სპექტრის დარღვევების პათოგენეზში სადღეისოდ ძირითად როლს მიაკუთვნებენ ეპიგენეტიკური სტატუსის დარღვევას გენური პოლიმორფიზმის სახით. მაგალითს წარმოადგენს ფოლატურ-მეთიონინური ფერმენტების გენების პოლიმორფული ვარიანტები, რომლებიც აპიგენეტიკურ სტატუსს მეთილირების პროცესის მეშვეობით არეგულირებენ.

სტატიაში წარმოადგენილია აუტისტური სპექტრის დარღვევის შემთხვევა დაზიანებული ეპიგენეტიკური სტატუსის ფონზე (დოფამინური ნეიროტრანსმიტერების მეტაბოლიზმის და მეთილირების ციკლის დარღვევა). ბიოქიმიურ მანევრებზე დაფუძნებულმა ინდივიდუალურად შერჩეულმა მეტაბოლურმა კორექციამ შესაძლებელი გახდა ქცევის გაუმჯობესება, მეტყველების განვითარების სტიმულირება, ხანგრძლივი სუბფერბილიტეტის და ჰიპერსალივაციის კუპირება.

OX1R ANTAGONIST SB408124 ACTION AND EXTRAHYPOTHALAMIC CRF IN RATS AFTER PSYCHOTRAUMATIC EXPOSURE

¹Tissen I., ²Kurbanov R., ³Hohlov K., ³Proshin S., ¹Lebedev A., ²Bagaturiya G., ¹Shabanov P.

¹State Scientific Establishment «The Institute of Experimental Medicine» State Agency of Scientific Organizations, Russian Federation; ²State Educational Establishment of Higher Professional Training «St.Petersburg State Pediatric Medical University» of the Health Ministry of the Russian Federation; ³State Educational Establishment of Higher Professional Training «North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Health Ministry of the Russian Federation

Neuropeptide regulation systems have recently attracted a significant attention of researchers as promising targets for pharmacological correction. Corticoliberin (CRF) is the main activator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) system by activating the CRF1 adenohypophysis receptors, which leads to increased secretion of adrenocorticotrophic hormone and stimulates the production and release of glucocorticoids from the adrenal glands. Elevated levels of blood glucocorticoids provide negative feedback to HPAA at several levels, including modulation of CRF-producing neurons [10]. CRF not only regulates the activity of HPAA, but also functions as a neurotransmitter in the extra-hypothalamic structures of the brain, in particular, it closely interacts with peptidergic regulation. CRF in the amygdala, the bed nucleus of the stria terminale (BNST) and the septum are involved in the integration of emotional responses to stress. One of the neuropeptides with that CRF interacts with are orexins - hypothalamic neuropeptides involved in the regulation of sleep-wake cycles, food behavior, and reinforcement systems [1,9,11]. The CRF system has morphological interactions with orexin neurons and can modulate their activity in stress. Some data have shown the effect of Orexin A on the extinction of aversion memory [3,7]. It has also been shown that orexins are involved in the regulation of stress by interacting with extended amygdala structures, such as the central nucleus of amygdala.

The objectives of this study were to study the effects of the Orexin-A antagonist SB-408124 in rats after predator-induced stress using behavioral tests and its effect on the CRF level in the amygdala.

Material and methods. In this study 30 male Wistar rats were used, divided into 3 groups of 10 animals each. The first group

animals were intact, while the remaining groups were modeling post-traumatic stress disorder.

In one of the stress groups, the animals received an intranasally selective antagonist of Orexin receptor 1 type SB-408124 (Sigma Aldrich, USA) in a dose of 20 µg per 20 µl (10 µl per nostril). The remaining rats received an intranasally physiological solution in a dose of 20 µl (10 µl per nostril).

Posttraumatic stress disorder was modelled by single predator exposure (Tsikunov S.G. et al., 2000, 2006). A group of 10-12 rats were placed in a terrarium (1.2 x 0.7 x 1 m) with an indian python.

7 days after exposure to the predator, the behavior of animals was tested in the Open Field and Elevated Cross-Maze tests.

Free motor activity of animals was studied in the "open field" test. The apparatus is a round platform with a diameter of 80 cm, limited in circumference by non-transparent sides 30 cm high. Throughout the open field there are 16 holes, each 3 cm in diameter, which are designed to detect the species-specific component of the research activity in rodents. Animals were placed in the middle of the field and observed for 3 minutes the behavioral acts shown by the animal by pressing the corresponding button of the ethograph connected to the computer. Identification of individual behavioral units (acts, states), allocated for registration of etograms in OB, was carried out on the basis of classification of individual behavior, in which acts oriented are distinguished:

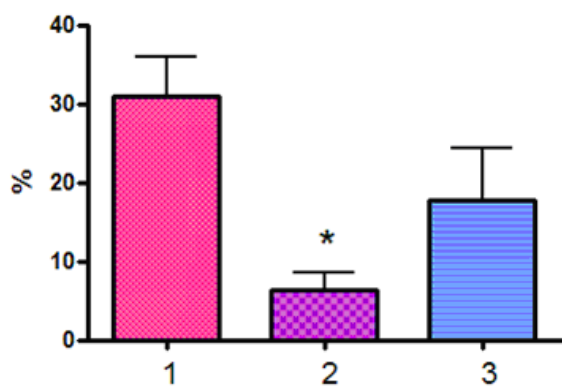
- a) to surrounding objects (sniffing locomotion, rearing, looking into the holes);
- b) body oriented behaviour - grooming;
- c) Individual behavior not oriented to the physical environment - static forms of behavior when the animal sits, lies, or dynamic - in the form of purposeful jumps .

This classification was used as a basis for our research. Integral behavior in the open field included the following discrete acts: locomotion, sniffing, rotation, rearing, stand with emphasis on the wall, grooming, looking into the holes, freezing, rest. To assess stress, we used the “elevated cross-maze” test. The maze is an apparatus consisting of two open arms 50x10 cm and two closed arms 50x10 cm with an open top located perpendicular to each other. Height above the floor is 1 m. The animal was placed in the centre of the maze. By pressing the appropriate etograph button associated with the computer, the time of stay in closed and open sleeves, the time of hanging in open sleeves and the number of grooming acts were recorded. The test duration was 5 minutes.

Rats were decapitated 10 days after exposure with a predator. Immediately after decapitation, the amygdala was excised. The samples of brain structures were frozen and stored at -80°C until the ELISA was performed. Then homogenization of the selected samples of brain structures was carried out with the use of Cryomill (Retsch, Germany) vibration mill at -198°C with the use of liquid nitrogen. The product of cryogenic grinding of the samples was suspended in 0.5 ml of buffered physiological solution (PBS), pH = 7.4. CRF concentrations in brain structures were measured by solid-phase ELISA using the Corticotropin Releasing Factor (CRF) test system (Human, Rat, Mouse, Canine, Feline) - EIA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, USA), in full compliance with the manufacturer’s instructions.

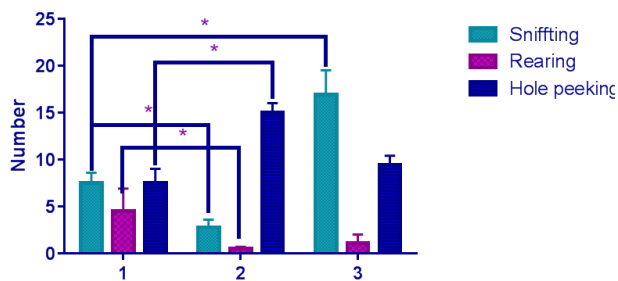
GraphPad Prism v.5 and SPSS SigmaStat 3.0 software were used for statistical processing of the obtained quantitative data. Kolmogorov-Smirnov normality criterion was used to evaluate the correspondence of random value distributions to Gaussian ones. To compare control and experimental groups, the Wilcoxon nonparametric criterion for paired comparisons and the method of single-factor dispersion analysis with subsequent multiple intergroup comparisons by the Newman-Kales criterion were used. The data are presented as “mean ± SD”.

Results and their discussion. In the “elevated cross maze”, in the group of stressed rats receiving an intranasally saline solution, the time spent in the light arm was significantly reduced (19.0±6.8 vs. 92.2±28.1), as well as the number of hanging (1,3±0,5 vs. 5,8±1,1), the number of runs (1,6±0,5 vs. 5,1±1,2) and the number of grooming acts (0,1±0,1 vs. 0,5±0,5) decreased compared to the control group. In the group of stressed rats receiving intranasally SB-408124, the time of stay in the light arm was restored, but did not reach the control values (53.2±19.7), the number of runs was restored to the control level (3,4±1,2), and the number of grooming acts increased in comparison with both the control group and the stressed animals (2,0±1,6) (Fig. 1).



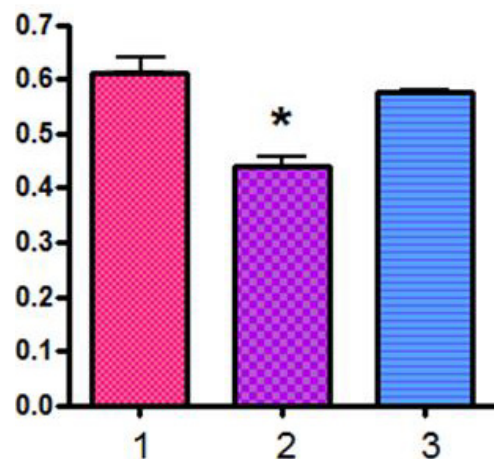
1 - Intact 2 - Stressed 3 - SB-408124
Fig. 1. Time spent in light arm of plus-maze

In the “open field” in the group of stressed rats receiving saline, the number of sniffs (2,8±0,8 vs. 7,5±1,1) and rearing (0,5±0,2 vs. 4,5±2,4) were decreased, but the number of peeks into holes (15,0±1,0 vs. 7,5±1,5) was increased (p<0,05). In the group of stressed rats receiving SB-408124 20 µg intranasally, the number of sniffs was increased (16,9±2,6) and the number of hole peeking decreased (9,4±1,0) in comparison with the stressed rats receiving saline (Fig. 2).



1 - Intact 2 - Stressed 3 - SB-408124
Fig. 2. Behavioural patterns in open field

The CRF level in the homogenates of amygdala in stressed rats was lower (0.44±0.07 ng/mg protein vs. 0.61±0.01 ng/mg in the control group). In the intranasal administration of SB408124 group this decrease was not recorded and the CRF level in the amygdala was 0.57±0.01 pg/mg protein (Fig. 3).



1 - Intact 2 - Stressed 3 - SB-408124
Fig. 3. CRF level in amygdala (ng/mg protein)

A number of recent studies have identified the role of orexins in regulating emotional behaviour and memory [3,11]. Hyperactivity of the orexin system has been suggested to be a critical factor in the maintenance of high arousal and anxiety, and to increase vulnerability to relapse to panic episodes in predisposed individuals [5]. In agreement, humans with panic anxiety have elevated levels of orexin A in the cerebrospinal fluid (CSF) compared with control subjects [6]. This role of orexin regulation is based on close bidirectional interaction of orexin neurons with the emotionogenic structures of the brain, such as the bed nucleus of stria terminale, the locus coeruleus, the central and dorsomedial nucleus of amygdala, hippocampus, and the medial prefrontal cortex [12]. For example, OX1R blockade with SB334867 facilitated the consolidation of fear extinction in both contextual and cued tests, while orexin A infusion impaired this response [4]. Direct injection of SB334867 within

the BLA mimicked the enhancement of fear extinction previously observed after systemic administration of this compound. Given the important role of corticotropin-releasing factor (CRF) in the regulation of stress reactions, it is also of interest that orexin fibers are located in close proximity to the neurons producing CRF in the paraventricular nucleus and amygdala. It has been shown that orexin regulation participates in the stress response by involving the structures of the dilated amygdala, the central nucleus of the amygdala in particular [2,13]. The presence of efferent orexin innervation of these structures suggests that orexins can modulate the work of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, stimulating the secretion of CRF. Intraventricular administration of orexin A increases the concentration of corticosterone and adrenocorticotropic hormone (ACTH) in plasma in rats [8]. At the same time, earlier we showed the independence of the regulation of the level of orexin and HPAA hormones in peripheral blood [14].

These data allow us to suggest the stimulating effect of orexins on the extra-hypothalamic sources of CRF in the brain, represented by the system of extended amygdala, including the bed nucleus of the stria terminalis, the central nucleus of the amygdala, the medial part of the nucleus accumbens and the substantia innominata. The CRF system is also morphologically related to orexin-producing neurons and can modulate the activity of these neurons in the context of acute stress response [10, 15]. Thus, it can be assumed that changes in the extra-hypothalamic concentration of CRF may be due to the regulatory action of orexins in stress reactions. Our experimental data confirm this proposal.

Conclusions. Orexin A antagonist SB-408124 reduced anxiety after psychotraumatic exposure. Predator-induced acute psychotraumatic exposure decreases CRF level in the rat's amygdala. Intranasal administration of selective orexin 1 receptor antagonist SB-408124 restored it closely to normal and has an anxiolytic effect on animal behavior. This data can show the existence of feedback between extrahypothalamic CRF and orexin system.

REFERENCES

1. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Смирнов А.А. и др. Участие нейропептида орексина А в механизмах подкрепления, активируемых психостимуляторами // Наркология 2015; 2:12–18.
2. Лебедев А.А., Шумилов Е.Г., Бычков Е.Р. и др. Роль орексина А в механизмах подкрепления в ядре ложа конечной полоски. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2015; 13(2):20-26.
3. Flores Á., Saravia R., Maldonado R., Berrendero F. () Orexins and fear: implications for the treatment of anxiety disorders // Trends Neurosci 2015; 38(9): 550-559.
4. Flores Á. et al. The hypocretin/orexin system mediates the extinction of fear memories // Neuropsychopharmacology 2014; 39: 2732– 2741.
5. Johnson P.L. et al. Orexin, stress, and anxiety/panic states // Prog Brain Res 2012; 198: 133–161.
6. Johnson P.L. et al. A key role for orexin in panic anxiety // Nat Med 2010; 16: 111–115.
7. Gotter A. L., Roecker A. J., Hargreaves R. et al. Orexin receptors as therapeutic drug targets // Prog Brain Res 2012; 198: 48-56.
8. Guo S.J., Cui Y., Huang Z.Z., Liu H., Zhang X.Q., Jiang J.X., Xin W.J. Orexin A-mediated AKT signaling in the dentate gyrus contributes to the acquisition, expression and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference // Addict Biol 2016; 21(3):547-559.

9. Kim A.K., Brown R.M., Lawrence A.J. The role of orexins/hypocretins in alcohol use and abuse: an appetitive-reward relationship // mFrontiers Behav Neurosci 2012; 6:54-59.
10. Martin-Fardon R., Zorrilla E.P., Cicciocioppo R., Weiss F. Role of innate and drug-induced dysregulation of brain stress and arousal systems in addiction: Focus on corticotropin-releasing factor, nociceptin/orphanin FQ, and orexin/hypocretin // Brain Res 2010; 2(16):145-177.
11. Mieda M., Sakurai T. Overview of orexin/hypocretin system // Progress in Brain Res 2012; 198:234-245.
12. Sears R.M. et al. Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus // Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2013; 110: 20260–20265.
13. Staples LG, Cornish JL. The orexin-1 receptor antagonist SB-334867 attenuates anxiety in rats exposed to cat odor but not the elevated plus maze: An investigation of Trial 1 and Trial 2 effects. Horm Behav. 2014; 65(3):294-300.
14. Vinogradov P.M., Tissen I.Y., Khokhlov P.P., Bychkov E.R., Botkin E.A., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Hormones of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in experimental alcoholization and after administration of orexin antagonists. Steroids and nervous system. 8th Int. Meet. Torino 2015; 181-182.
15. Winsky-Sommerer R., Yamanaka A., Diano S., Borok E., Roberts A.J., Sakurai T., Kilduff T.S., Horvath T.L., de Lecea L. Interaction between the Corticotropin-Releasing Factor System and Hypocretins (Orexins): A Novel Circuit Mediating Stress Response. J Neurosci 2004; 24:11439-11448.

SUMMARY

OX1R ANTAGONIST SB408124 ACTION AND EXTRA-HYPOTHALAMIC CRF IN RATS AFTER PSYCHOTRAUMATIC EXPOSURE

¹Tissen I., ²Kurbanov R., ³Hohlov K., ³Proshin S., ¹Lebedev A., ²Bagaturiya G., ¹Shabanov P.

¹State Scientific Establishment «The Institute of Experimental Medicine» State Agency of Scientific Organizations, Russian Federation; ²State Educational Establishment of Higher Professional Training «St.Petersburg State Pediatric Medical University» of the Health Ministry of the Russian Federation; ³State Educational Establishment of Higher Professional Training «North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Health Ministry of the Russian Federation

Corticotropin (CRF) isn't only regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, but also functions as a neurotransmitter in extrahypothalamic brain regions like amygdala, implicated in the emotional responses to stress. The CRF system provides an input to orexin neurons and can modulate the activity of orexinergic neurons in stress response. Some data showed the role of orexin-A in extinction of aversive memory. The orexin system was shown to participate in stress-induced behavior connected with the extended amygdala structures, like central nucleus of the amygdala.

The objective was to study the effects of orexin-A antagonist SB-408124 in rats after predator-induced stress using behavioral tests and its effects on CRF level in amygdala.

In this study 30 male Wistar rats were used. The animals received an intranasally selective antagonist of Orexin receptor 1 type SB-408124. Posttraumatic stress disorder was modelled by single predator exposure. A group of 10-12 rats were placed in

a terrarium with an indian python. 7 days after exposure to the predator, the behavior of animals was tested in the Open Field and Elevated Cross-Maze tests. Free motor activity of animals was studied in the "open field" test. To assess stress, we used the "elevated cross-maze" test. CRF concentrations in brain structures were measured by solid-phase ELISA using the Corticotropin Releasing Factor (CRF) test system. In the group of stressed rats receiving intranasally SB-408124, the time of stay in the light arm was restored, but did not reach the control values, the number of runs was restored to the control level, and the number of grooming acts increased in comparison with both the control group and the stressed animals. In the "open field" in the group of stressed rats receiving saline solution, the number of sniffs and rearing were decreased, but the number of peeks into holes was increased. In the group of stressed rats receiving SB-408124 20 µg intranasally, the number of sniffs was increased and the number of hole pecking decreased in comparison with the stressed rats receiving saline solution. The CRF level in the homogenates of amygdala in stressed rats was lower (0.44 ± 0.07 ng/mg protein vs. 0.61 ± 0.01 ng/mg in the control group). In the intranasal administration of SB408124 group this decrease was not recorded and the CRF level in the amygdala was 0.57 ± 0.01 pg/mg protein.

Orexin A antagonist SB-408124 reduced anxiety after psychotraumatic exposure. Predator induced acute psychotraumatic exposure decrease CRF level in the rat's amygdala. Intranasal administration of selective orexin 1 receptor antagonist SB408124 restored it closely to normal and has an anxiolytic effect on animal behaviour.

Keywords: Orexin, CRF, PTSD, amygdala, rat.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА OX1R SB408124 НА ПОВЕДЕНИЕ И НА ВЫДЕЛЕНИЕ ЭКСТРАГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО КОРТИКОЛИБЕРИНА У КРЫС ПОСЛЕ ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

¹Тиссен И.Ю., ²Курбанов Р.А., ³Хохлов К.А., ³Прошин С.Н., ¹Лебедев А.А., ²Багатуря Г.О., ¹Шабанов П.Д.

¹Федеральное бюджетное государственное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Российская Федерация

Кортиколиберин (CRF) не только регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, но и функционирует как нейротрансмиттер в экстрагипоталамических областях мозга, таких как миндалина, участвуя в эмоциональных реакциях на стресс. Система CRF имеет морфологические связи с орексинпродуцирующими нейронами и может модулировать их активность в реакции стресса.

Некоторые данные демонстрируют роль орексинов в угасании аверсивной памяти. Показано, что система орексина участвует в стрессовом поведении, через структуры расши-

ренной миндалины, такие как центральное ядро миндалины.

Целью исследования явилось определение влияния антагониста орексин-А SB-408124 на крыс после стресса, вызванного контактом с хищником, с использованием поведенческих тестов измерения уровня кортиколиберина в миндалине.

Опыт проведен на 30 самцах крыс линии Wistar. Животные получали интраназально селективный антагонист рецептора орексин 1 типа SB-408124. Посттравматическое стрессовое расстройство моделировалось воздействием одного хищника. Группу из 10-12 крыс помещали в террариум с индийским питоном. Спустя 7 дней после контакта с хищником поведение животных проверяли в тестах «открытое поле» и «поднятый кросс-лабиринт». Свободную двигательную активность животных изучали в тесте «открытое поле». Для оценки стресса использовали тест «приподнятый перекрестный лабиринт». Концентрации CRF в структурах мозга измеряли твердофазным ИФА с использованием тест-системы с кортикотропин-рилизинг-фактором (CRF).

Антагонист орексин-А SB-408124 уменьшал тревожность и препятствовал снижению уровня CRF в миндалине после вызванного хищником стресса. Интраназальное введение селективного антагониста рецептора орексин 1 SB408124 восстановило его до нормального уровня и оказало анксиолитическое действие на поведение животных. Эти данные показывают наличие обратной связи между экстрагипоталамическим CRF и системой орексина.

რეზიუმე

OX1R-ის ანტაგონისტი SB408124-ის ქცევითი გავლენა და ექსტრაპიტოთალამური კორტიკოლიბერინის ეგექტები ვირთავებში ფსიქოტრავმული გამოცდილების შემდეგ

¹ი.ტისენი, ²რ.ყურბანოვი, ³კ.ხოხლოვი, ³ს.პროშინი, ¹ა.ლებედევი, ²გ.ბაღათურია, ¹ფ.შაბანოვი

¹ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო სამეცნიერო დაწესებულება «ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტი»; ²ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო საგანმანათლებლო დაწესებულება «სანკტ-პეტერბურგის სახელმწიფო პედაგოგიული სამედიცინო უნივერსიტეტი», რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტრო; ³ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო საგანმანათლებლო დაწესებულება „ი. მენჩიკოვის სახ. ჩრდილო-დასავლეთის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი“, რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტრო, რუსეთის ფედერაცია

კორტიკოლიბერინი (CRF) არეგულირებს არამხოლოდ პიტოთალამუს-პიპოფიზ-თირემულზედა ჯირკვლის ღერძს, არამედ აქვს ნეიროტრანსმიტერის ფუნქცია თავის ტვინის სხვა უბნებშიც, როგორცაა ამიგდალა. იგი მონაწილეობს სტრესის მიმართ ემოციურ პასუხში. CRF სისტემა უკავშირდება ორექსინის ნეირონებს და შეუძლია ორექსინოგენური ნეირონების მოდულირება სტრესის მიმართ პასუხში. ნაჩვენებია ორექსინ-А-ს როლი არასასურველი მემორირების ფრაგმენტის დაევიწყება-გაქრობაში. ორექსინის სისტემა ასევე მონაწილეობს სტრესით გამოწვეულ ქცევაში, რომელიც უკავშირდება ამიგდალას სტრუქტურებს, როგორცაა ამიგდალას ცენტრალური ბირთვი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქცევითი ტესტების გამოყენებით ორექსინ-A-ს ანტაგონისტის, SB-408124-ის ეფექტის შესწავლა ვირთაგვებში, რომელიც გამოცვეული იყო მტაცებლის მიერ მიყენებული სტრესით და ასევე ამიგდალაში ეფექტის გამსაზღვრა კორტიკოლიბერინის დონეზე.

კვლევა ჩატარდა 30 მამრი Wistar ხაზის ვირთაგვაზე. ცხოველებს ინტრანაზალურად მიეწოდებოდა ორექსინ 1 რეცეპტორის, SB-408124-ის ნაერთი. პოსტტრაგმული სტრესული აშლილობის მოდელირება განხორციელდა ერთხელ მტაცებელთან კონტაქტით. 10-12 ვირთაგვა ჩასმული იყო ტერარიუმში ინდურ პითონთან. მტაცებელთან კონტაქტიდან 7 დღეში ცხოველების ქცევა შესწავლილი იყო ღია ველის (Open Field) და ამოწეული ჯვარდინი ლაბირინთის (Elevated Cross-Maze) ტესტების გამოყენებით. ცხოველების თავისუფალი მოტორული აქტიუობა შეესწავლილია „ამოწეული ჯვარდინი ლაბირინთის ტესტით“. თავის ტვინის სტრუქტურებში CRF კონცენტრაციები განსაზღვრულია პოლიმერაზული ფაზის იმუნოფერმენტული ანალიზით (ELISA), კორტიკოტროპინის გამოთავისუფლების ფაქტორის, კორტიკოლიბერინის ტესტირების სისტემით.

ინტრანაზალურად SB-408124-ის მიღების შემდეგ სტრესული აშლილობის მქონე ცხოველებში აღდგა განათებულ მხარეს დაყოვნების დროის ხანგრძლივობა, თუმცა ვერ მიაღწია საკონტროლო მაჩვენებლებს.

გარბენის რაოდენობა აღდგა საკონტროლო მაჩვენებლამდე, ხოლო გაწმენდის აქტიუობა გაიზარდა საკონტროლო ჯგუფთან და ფიზიოლოგიური ხსნარის მიმღებ სტრესულ ცხოველებთან შედარებით. „ღია ველში“ სტრესული ვირთაგვების ჯგუფში, რომლებსაც ფიზიოლოგიური ხსნარი მიეწოდათ, დასუნვის აქტიუობა შემცირდა, თუმცა ხვრელებში შეხვევის სისშირე გაიზარდა. სტრესული ვირთაგვების ჯგუფში, რომლებსაც SB-408124 20 µg ინტრანაზალურად მიეწოდათ, დასუნვის აქტიუობის რაოდენობამ იმატა, ხოლო ხვრელებში შეხვედამ იკლო ფიზიოლოგიური ხსნარის ჯგუფთან შედარებით. CRF-ს დონე სტრესული ვირთაგვების ამიგდალაში უფრო დაბალი იყო (0.44 ± 0.07 პგ/მგ ცილა ვს. 0.61 ± 0.01 პგ/მგ საკონტროლო ჯგუფში). SB408124-ის ინტრანაზალური მიღების შემდეგ კლება არ დაფიქსირდა. ამიგდალაში CRF იყო 0.57 ± 0.01 პგ/მგ. ორექსინ A ანტაგონისტის SB-408124-ის ფონზე შემცირდა შფოთვა ფსიქოტრაგმული ექსპოზიციის შემდეგ. მტაცებლით განპირობებული მწვავე ფსიქოტრაგმული ექსპოზიციამ გამოიწვია CRF-ის დონის შემცირება ვირთაგვების ამიგდალაში. რეცეპტორ ორექსინ 1-ის სელექტიური ანტაგონისტის SB-408124 ინტრანაზალურმა შეყვანამ აღადგინა მისი ნორმალური დონე და მოახდინა ანქსიოლიტური ზემოქმედება ცხოველების ქცევაზე, რაც მიუთითებს უკუკავშირის არსებობაზე ექსტრაავიპოტალამურ CFR-სა და ორექსინის სისტემას შორის.

GUIDED REGENERATION OF JAW BONE DEFECTS WITH COMBINATION OF OSTEOPLASTIC MATERIALS AND STEM CELLS

Machavariani A., Menabde G., Zurmukhtashvili M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia

The surgical reconstruction of bone defects in mandible is one of the actual questions on maxillo-facial and plastic surgery [3,4,7]. The efficiency of treatment is defined by reparative regeneration processes in bone, which often needs long time (in average 6-8 months) [5,6]. In some cases, bone defect is not fully restored [20].

The bone tissue in maxillo-facial region has very small regeneration ability. This is due to the fact that there is very small quantity of hematopoietic bone marrow cells in jaw bones [10,13]. In order to stimulate reparative osteogenesis wide range of biological (autogenic, allogenic, xenogenic bone tissue, collagen matrixes) and synthetic (Hydroxyapatite, bio ceramic etc.) materials are used [1,2,14,19]. These transplants must fulfill following requirements: must fully fill the bone defect and prevent the increase of defect size (osteoinductive function); material must have high speed of biodegradation; their use should not cause side effects like prolonged healing process and rejection of implanted material; must promote bio integration; must be biocompatible [8,11,16]. It is very challenging issue to find the perfect material, which will meet all abovementioned criteria [15].

The aim of our experimental study was to demonstrate the advantages of use of osteoplastic material and bone marrow derived mesenchymal stem cells combination for regeneration of

lower jaw bone defect in laboratory animals.

Material and methods. For experiments were used Lewis LEW/Crl line 90 rats of age of 6 months and of both sexes. Body mass of each rat was in average 150-200 gr. Animals were divided into 3 equal groups with 30 animals in each group. All surgical manipulations were made under general anesthesia with intraperitoneal injection of sodium etaminal 0.5 mg/kg.

All “Principles of laboratory animal care” (NIH publication No. 86-23 revised 1985) were followed as well as all statements in regard to the national law on the Protection of Animals [17].

Mesenchymal stem cell isolation and culture

Mesenchymal stem cells were isolated from the femoral and tibial bone marrow of C57BL/6-GFP mice (n=30) with body mass 20-25gr. After removing muscular tissues, bone marrow was flushed out with 37°C 5% FBS-IMDM solution with 5 ml syringe. After aspiration bone marrow was dissociated by mean of multiple aspiration-inspiration procedure with 18G needle. Received cell mass was centrifuged for 10 minutes 300g speed. After cells were resuspended in buffer for red cell lysis incubated for 9 minutes. Then cells were recentrifuged and finally resuspended in 5% FBS-IMDM solution. Stem cell viability was defined with Trypan-Blue [9].

I series of experiments. In first group (control group) under general anesthesia animal was placed and fixed on surgical board, hair cover was removed and skin was treated with alcohol. 1.5-2 cm long incision was made along the lower edge of mandible. M. Masseter was separated in a blunt manner and the body of mandible was uncovered. With dental bur with controlled certain rotation speed we created rounded cavity with 2mm diameter, which was not connected to oral cavity (Fig. 1). After bone defected was covered with M. Masseter and the wound was sutured in layers tightly with sterile vicryl sutures, the wound was treated in aseptic manner with 5% iodine solution. The experimental animals were under surveillance in vivarium with standard diet and life conditions.

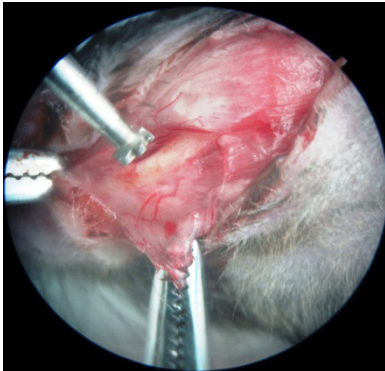


Fig. 1. Round shape defect, 2 mm diameter created on the lower jaw bone, using dental bur

II series of experiments. In II series of experiments in second group of animals staffed by 30 rats similar bone defect models was created in the same manner as described above for the control group. After defect was modeled it was filled with osteoplastic material BIO-OSS, bone defected was covered with M. Masseter and the wound was sutured in layers tightly with sterile vicryl sutures, the wound was treated in aseptic manner with 5% iodine solution. The experimental animals were under surveillance in vivarium with standard diet and life conditions.

III series of experiments

In the III series of experiments in 3rd group of experimental animals staffed by 30 rats similar bone defected was create with same protocol as described above for control and 2nd groups. The bone defect was than filled with BIO-OSS and stem cells composite. Stem cells suspension (5×10^6 cells) was injected in BIO-OSS mass before the procedure. After the bone was tightly filled with this composite wound was covered with M. Masseter and sutured in blunt manner with vycril sutures.

After surgical intervention each experimental animal was under surveillance, in standard conditions in vivarium. Animals were sacrificed on 1st., 3rd., 6th., 14th., 20th., 25th., 30th., 40th., 50th., 60th., 80th days and 3 and 6 months after surgery. Mandibular bone tissues with defect were investigated. Mandibular bone fragments were preserved in 4% formaldehyde (pH 7.4) for 24 hours, after skin and muscles were removed and bone was demineralized for 24 hours. After decalcified bone was dehydrated and embedded in Paraffin. 5-7 mm thick paraffin-embedded tissue sections were used for morphological evaluation. For tissue morphological assay Hematoxylin-Eosin staining was utilized. Radiographic examination and Cone-beam computed tomography was made with Vatech device [18].

Results and their discussion. In control group on 2nd day after surgical intervention due to direct injury of tissues has de-

veloped strong inflammatory response (Fig.2AB). On 16th day in the deep layers of bone defect wall, in the bone tissues has been observed moderate activation of endosseus osteogenesis (Fig.3 A1). On 90th day defect was demarcated with osteogenic tissues with active process of osteogenesis (Fig.3 A2), high quantity of young osseous laminae and wide zone of new formed bone was observed.

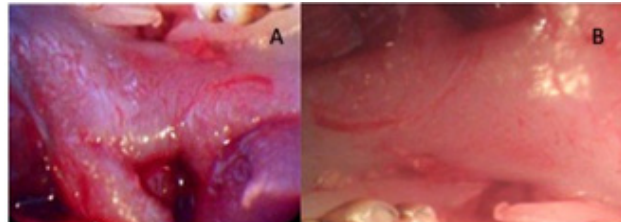


Fig.2: Macropreparates visual evaluation, control group. 2nd day after surgery, inflammation signs are observed (A); 6th day postoperative inflammatory response is decreasing (B)

After 6-month post-operation radiographic examination revealed perifocal inflammation and non-clear defect contours (Fig.3 A3). Bone tissues were non homogeneous with cancellous structure. Dimensions of bone defect were decreased and the defect cavity was filled with the tissues whose density was less than the density of adjacent healthy bone.

In 2nd group bone defect was presented as oval cavity filled with necrotized small bone fragments, BIO-OSS particles and leucocytes (Fig.3 B1). Number of BIO-OSS particles was constantly decreasing but they can be visualized even on 60th day after surgery.

On the margins of bone defects acute inflammation, neutrophilic infiltration, necrosis of bone tissue and osteolysis has been observed (Fig.3. B2). The adjacent tissues were presented by granulation tissues with intense vascularization. In some places granulation tissue was infiltrated by macrophages, neutrophils and lymphocytes. Demarcation capsule was also intensively infiltrated. In some areas macrophage aggregations have formed granulomas containing single giant multinuclear cells.

After 3 months the border between "BIO-OSS" and adjacent tissues was covered with granulation tissues. In the peripheral areas of BIO OSS near soft tissues giant cells were visualized while in the central area fibrin cones and erythrocytes were revealed and also small number of connective tissue cells (Fig.3 B3).

After 6 months from surgery bone defect was still presented but significantly decreased in size due to formation of young bone tissues.

In 3rd group after bone defect was filled with BIO-OSS and bone marrow stem cells composite, single areas in bone defect margins begin to be infiltrated by macrophages, lymphocytes and single neutrophils (Fig.3 C1, C3). On 8th day after surgery in the deep layers of bone defect walls signs of osteogenesis activation were revealed and in particular proliferation of osteoblasts (Fig.3 C2). On 20th day in the graft pores huge number of fibroblasts has been visualized with different forms of cytoplasm and capillaries. On 25th day it was already possible to visualize formation of cribriform osteoblastocytes and new bone formation. On 30th day some areas of graft surface were covered with newly formed bone. It was also possible to visualize basophilic layer on BIO-OSS surface. In the peripheral areas of BIO-OSS near soft tissues giant cells has been revealed. In the central part of BIO-OSS fibrin fibers and erythrocytes were seen and also small number of connective tissue cells. To 3rd month from surgery number of giant

cells has significantly increased. The substitution of connective tissues began from peripheral area and consecutively transferred to central parts of BIO-OSS. On 90th day from surgery bone trabecules containing bone marrow were seen. This means the reconstruction of newly formed bone. On 120th day significant part of bone graft was substituted by bone tissue.

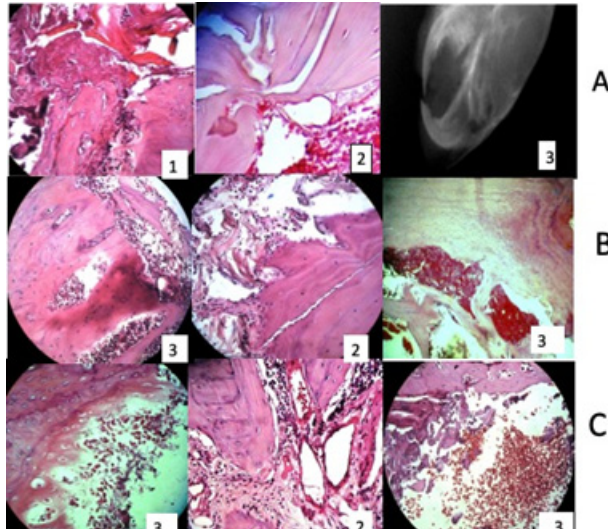


Fig. 3. Panel A: Morphology and radiograph of control group: 30th day after surgery, non-mature, osteogenic tissue formation is observed, Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (1); 3 months after surgery. Defect margins are demarcated with osteogenic tissue, in which active osteogenesis process occurs. Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (2); 6 months post-op radiograph revealed non-homogenous contours of defect and perifocal inflammation. Bone tissue is non-homogenic, dense, with cancellous picture (3).

Panel B: morphology assay second group: defect cavity is filled with small necrotic masses, BIO-OSS particles and leucocytes Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (1); Acute inflammation is observed at bone defect margins, neutrophilic infiltration, bone tissues necrosis and osteolyse. Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (2); BIO-OSS and tissue border is covered with no significantly inflamed granulation tissues Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (3).

Panel C: morphology assay third group: Acute inflammation is observed at bone defect margins, necrosis and osteolyse. Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (1); defect margins are demarcated with intensive vascularized granulation tissue Hematoxylin-Eosin x40, ob. 10 (2); defect cavity is filled with small necrotic masses, BIO-OSS particles and leucocytes Hematoxylin-Eosin, X40, ob. 10 (3)

Our special interest was for implanted stem cells in combination with BIO-OSS. Essays revealed their periosteal, endosteal and stromal localization. On 12th day from implantation in defect has been revealed positive osteocytes. In this time along the defect margins green fluorescent protein synthesizing cells of different forms and eccentric localized nuclei were visualized. According to morpho-topographic parameters we identified these cells as proteoblasts and osteoblasts. It is without doubt that these cells took part in the processes of reparative osteosynthesis. Nearly all cells of regenerate were positive.

According to the results of experimental series we can suggest that in control group posttraumatic defect reparative regeneration is going appositionally, from defect margins in the manner of desmogenic osteogenesis. On the 60th day from surgery at the defect margins is seen non-mature bone forma-

tion, which indicates low speed of jaw bone tissue reparative regeneration.

Reproductive regeneration of lower jaw bone defects is undergoing posttraumatic chronic inflammation, the expression and magnitude of which determine the synchronization of osteoreparation and secondary osteology processes, which in turn determines the speed and degree of regeneration of bone defects [12,21,22].

In the 3rd group unlike the animals from control and 2nd groups, soft tissues infiltration took place only in first 5-8 days. Grafted bone marrow stem cells colonized bone defect and progressively differentiated into bone matrix producing cells.

Consistent with the results of previous studies, in our essays we demonstrated that bone marrow stem cells underwent proliferation and differentiation due their pluripotent abilities. Depending and in accordance to the conditions of microenvironment these cells can differentiate in chondro- or osteogenic direction. Combination of BIO-OSS and bone marrow stem cells promote rapid formation of red bone marrow in bone regenerate, which is not a case in the natural conditions of bone regeneration. After complex use of graft and stem cells beside bone tissue formation and biodegradation of graft, formation of bone marrow structure has been observed.

Conclusion. According to results of our assay we can conclude, that BIO-OSS in combination with bone marrow stem cells promotes rapid formation of bone marrow in bone regenerate, accelerates regeneration and decreases treatment time. Due to differentiation ability of stem cells bone defect is perfectly and rapidly filled. Beside osteogenic differentiation stem cells are characterized with anti-inflammatory effects, which consequently decreases secondary osteolysis. The results of our study give us possibility to suggest that the combination of BIO-OSS with bone marrow derived stem cells will be one of the effective new methods for bone augmentation of posttraumatic defects.

REFERENCES

- Aludden HC, Mordenfeld A, Hallman M, Dahlin C, Jensen T. Lateral ridge augmentation with Bio-Oss alone or Bio-Oss mixed with particulate autogenous bone graft: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017 Aug;46(8):1030-1038.
- Benic GI, Thoma DS, Jung RE, Sanz-Martin I, Unger S, Cantalapedra A, Hämmerle CHF. Horizontal-guided Bone Regeneration using a Titanium Mesh and an Equine Bone Graft. *Clin Oral Implants Res.* 2017 Nov; 28(11):e262-e270.
- Coathup MJ, Kalia P, Konan S, Mirza K, Blunn GW. A comparison of allogeneic and autologous mesenchymal stromal cells and osteoprogenitor cells in augmenting bone formation around massive bone tumor prostheses. *J Biomed Mater Res A.* 2013 Aug;101(8):2210-8.
- Di Stefano DA, Greco GB, Riboli F. Guided Bone Regeneration of an Atrophic Mandible with a Heterologous Bone Block. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2015;9(1):88-93.
- Elgali I, Omar O, Dahlin C, Thomsen P. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur J Oral Sci.* 2017 Oct; 125(5):315-337.
- Fujii Y, Kawase-Koga Y, Hojo H, Yano F, Sato M, Chung UI, Ohba S, Chikazu D. Bone regeneration by human dental pulp stem cells using a helioxanthin derivative and cell-sheet technology. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Feb 1;9(1):24
- Greenstein G, Carpentieri JR. Utilization of d-PTFE Barriers for Post-Extraction Bone Regeneration in Preparation for Dental Implants. *Compend Contin Educ Dent.* 2015 Jul-Aug; 36(7):465-73.

8. Gunarajah DR, Samman N. Biomaterials for repair of orbital floor blowout fractures: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Mar;71(3):550-70.
9. Horibe H, Murakami M, Iohara K, Hayashi Y, Takeuchi N, Takei Y, Kurita K, Nakashima M. Isolation of a stable subpopulation of mobilized dental pulp stem cells (MDPSCs) with high proliferation, migration, and regeneration potential is independent of age. *PLoS One.* 2014;9(5):e98553.
10. Huang KC, Yano F, Murahashi Y, Takano S, Kitaura Y, Chang SH, Soma K, Ueng SWN, Tanaka S, Ishihara K, et al. Sandwich-type PLLA-nanosheets loaded with BMP-2 induce bone regeneration in critical-sized mouse calvarial defects. *Acta Biomater.* 2017;59:12–20.
11. Larsson L, Decker AM, Nibali L, Pilipchuk SP, Berglundh T, Giannobile WV Regenerative Medicine for Periodontal and Peri-implant Diseases. *J Dent Res.* 2016 Mar; 95(3):255-66.
12. Le BT, Borzabadi-Farahani A. Simultaneous implant placement and bone grafting with particulate mineralized allograft in sites with buccal wall defects, a three-year follow-up and review of literature. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Jul; 42(5):552-9.
13. Leventis M, Fairbairn P, Mangham C, Galanos A, Vasiliadis O, Papavasileiou D, Horowitz R. Bone Healing in Rabbit Calvaria Defects Using a Synthetic Bone Substitute: A Histological and Micro-CT Comparative Study. *Materials (Basel).* 2018 Oct 17; 11(10).
14. Nevins M, Nevins ML, Schupbach P, Kim SW, Lin Z, Kim DM. A prospective, randomized controlled preclinical trial to evaluate different formulations of biphasic calcium phosphate in combination with a hydroxyapatite collagen membrane to reconstruct deficient alveolar ridges. *J Oral Implantol.* 2013 Apr;39(2):133-9.
15. Paduano F, Marrelli M, Alom N, Amer M, White LJ, Shakesheff KM, Tatullo M. J Decellularized bone extracellular matrix and human dental pulp stem cells as a construct for bone regeneration. *Biomater Sci Polym Ed.* 2017 Jun; 28(8):730-748.
16. Pistilli R, Felice P, Piatelli M, Nisii A, Barausse C, Esposito M. Blocks of autogenous bone versus xenografts for the rehabilitation of atrophic jaws with dental implants: preliminary data from a pilot randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2014 Summer; 7(2):153-71.
17. Prescott MJ, Lidster K. Improving quality of science through better animal welfare: the NC3Rs strategy. *Lab Anim (NY).* 2017 Mar 22;46(4):152-156.
18. Sethi A, Kaus T, Sharma N. Clinical record-keeping for monitoring treatment outcomes in implant dentistry: a case study. *Prim Dent J.* 2013 Apr;2(2):39-43.
19. Scarano A, Assenza B, DI Cerbo A, Candotto V, Santos DE Oliveira P, Lorusso F. Bone regeneration in aesthetic areas using titanium micromesh. Three case reports. *Oral Implantol (Rome).* 2017 Oct-Dec; 10(4):488-494.
20. Soldatos NK, Stylianou P, Koidou VP, Angelov N, Yukna R, Romanos GE. Limitations and options using resorbable versus nonresorbable membranes for successful guided bone regeneration. *Quintessence Int.* 2017; 48(2):131-147.
21. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Faeda RS, Pereira LA, Marcantonio E Jr. Graft incorporation and implant osteointegration following the use of autologous and fresh-frozen allogeneic block bone grafts for lateral ridge augmentation. *Clin Oral Implants Res.* 2013 Jan 25.
22. Starch-Jensen T, Aludden H, Hallman M, Dahlin C, Christensen AE, Mordenfeld A A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jan; 47(1):103-116.

SUMMARY

GUIDED REGENERATION OF JAW BONE DEFECTS WITH COMBINATION OF OSTEOPLASTIC MATERIALS AND STEM CELLS

Machavariani A., Menabde G., Zurmukhtashvili M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia

Reconstruction of mandibular defects is a challenging issue in maxillofacial surgery. Success of the treatment is defined by the process of reparative regeneration of bone tissue, which is often accompanied with wound infection, failure of microcirculation and tissue hypoxia.

Aim of our project was to demonstrate the advantage of osteoplastic material and bone marrow derived mesenchymal stem cells combination in regeneration of lower jaw bone defect.

For this reason, mandibular bone defect was created in laboratory rats. Experimental treatment of animals was performed in three different ways: group 1. – Bone defect was regenerated without any treatment, group 2. – Bone defect was filled with osteoplastic material (BIO-OSS), group 3. – Bone defect was filled with BIO-OSS, which was previously infiltrated by bone marrow mesenchymal stem cells. Animals were under observation for 6 months. During this period bone regeneration was comparatively analyzed in these three experimental groups. Observational, histochemical and x-ray research methods were used in this study. Our results suggest that use of osteoplastic material and mesenchymal stem cells combination can increase formation of red bone marrow, which is normally slow under natural condition. Therefore, we can conclude that application of osteoplastic material with bone marrow derived mesenchymal stem cells can decrease time of bone defect osteointegration and define the quality of regenerated bone tissue.

Keywords: mandibular bone defects, BIO-OSS, mesenchymal stem cells.

РЕЗЮМЕ

НАПРАВЛЕННАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ И СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Мачавариани А.Н., Менабде Г.Т., Зурмухташвили М.М.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Восстановление дефектов нижней челюсти является сложной задачей челюстно-лицевой хирургии. Успешность лечения определяется процессом репаративной регенерации костной ткани, который часто сопровождается раневой инфекцией, недостаточностью микроциркуляции и гипоксией ткани.

Целью исследования явилась демонстрация эффективности комбинации мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного материала и костного мозга, в регенерации костного дефекта нижней челюсти.

Исследование проведено на крысах линии Lewis (n=90) обоего пола с массой тела 150-200 г., которым создан

дефект нижней челюсти. Экспериментальное лечение животных проводилось тремя различными способами: I группа - дефект кости регенерирован без какой-либо обработки, II группа - дефект кости заполнен остеопластическим материалом BIO-OSS, III группа - дефект кости заполнен BIO-OSS, который ранее был инфицирован мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга. Животные находились под наблюдением в течение 6 месяцев. В этот период проведен сравнительный анализ регенерации кости во всех трех экспериментальных группах. В исследовании использованы методы observa-

ционных, гистохимических и рентгенологических исследований. Полученные результаты показали, что использование остеопластического материала и комбинации мезенхимальных стволовых клеток увеличивает образование красного костного мозга, которое в естественных условиях обычно замедляется. Авторами делается вывод, что применение остеопластического материала с мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из костного мозга, сокращает время остеоинтеграции костного дефекта и обеспечивает качество регенерированной костной ткани.

რეზიუმე

ყბის ძვლოვანი დეფექტების მიმართული რეგენერაცია ღეროვანი უჯრედებისა და ოსტეოპლასტიკური მასალების კომბინირებული გამოყენებით

ა.მაჭავარიანი, გ.მენაბდე, მ. ზურმუხტაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო

ქვედა ყბის დეფექტების პლასტიკა ყბა-სახის რეკონსტრუქციულ ქირურგიაში ერთ-ერთი პრობლემური საკითხია. ძვლოვანი ქსოვილის რეპარაციული რეგენერაციის პროცესი ხშირად ოპერაციული ჭრილობის ინფიცირების, მიკროცირკულაციური დარღვევებისა და ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის ფონზე მიმდინარეობს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ოსტეოპლასტიკური მასალისა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების კომპოზიტის გამოყენების უპირატესობის დასაბუთება ქვედა ყბის ძვლის დეფექტის აღდგენისათვის.

კვლევა ჩატარდა 90 Lewis ხაზის ორივე სქესის ვირთაგვებზე, სხეულის მასით 150-200 გ. ვირთგვების ქვედა ყბაზე მოდელირებული იყო ძვლის დეფექტი, რომლის ექსპერიმენტული მკურნალობა განხორციელდა სამი სხვადასხვა გზით: I ჯგუფი – დეფექტის აღდგენა ჩარევის გარეშე; II ჯგუფი – ძვლის დეფექტი ამოვსებული იყო ოსტეოპლასტიკური მასალით BIO-OSS;

III ჯგუფი – დეფექტი ამოვსებული იყო მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედებით გაჯერებული ოსტეოპლასტიკური მასალით. ცხოველებზე დაკვირვება ხდებოდა 6 თვის განმავლობაში. განხორციელდა ძვლოვანი დეფექტის რეგენერაციის შედარებითი შესწავლა დინამიკაში. გამოყენებული იყო დაკვირვებითი, ჰისტოლოგიური და რენტგენოლოგიური კვლევის მეთოდები.

მიღებულმა შედეგებმა ცხადყო, რომ ოსტეოპლასტიკური მასალის და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების კომპლექსური გამოყენება ხელს უწყობს ძვლოვან კორძში ძვლის წითელი ტვინის სწრაფად ფორმირებას. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ოსტეოპლასტიკური მასალის და ძვლის ტვინის მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედების ერთობლივი გამოყენება ამცირებს ოსტეოინტეგრაციის ვადებს და განაპირობებს რეგენერირებული ძვლის ქსოვილის ხარისხს.

NEW METHOD OF BONE AUGMENTATION DURING DENTAL IMPLANTATION IN LAB ANIMALS

Grdzeldze T., Menabde G., Zurmukhtashvili M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia

The success of surgical treatment of maxillo-facial bone defects caused by atrophy, trauma, neoplasia, congenital anomalies or odontogenic and non-odontogenic cysts depends on bone regeneration ability [5,6,8]. Reparative processes often have to occur in infected wound environment, accompanied by microcirculation disturbances and hypoxia in tissues [1,7]. Bone volume can be restored by surgical implantation of various biomaterials, which have ability either to accomplish mechanically the function of bone or to produce the induction effect on bone regeneration process [15,16].

Bone transplants can be classified as autografts, allografts, xenografts and alloplastic (synthetic) materials [14]. All transplants must meet several criteria and in particular: transplant must prevent increase of injured area (osteoinductive activity); must promote initiation of osteocytes formation and bio integration [2,3].

The aim of our experimental study was to evaluate the efficiency of decellularized bovine bone matrix for reconstruction of jaw bone defects during implantation procedure in animal model.

Material and methods. For the creation of decellularized bone matrix fresh samples of bovine femur bones were used. Femur bones were collected 1 h subsequent to slaughter. The bone was separated from the soft tissue and cut with osteotome into small fragments of 10×5×1 cm. Bone fragments were rinsed with 0.9% saline solution and then frozen at -80°C for 12 h. After 12 hrs. bone fragments were rinsed again with 0.9% saline solution and then washed for first 24 hrs. with 0.01% SDS (Sodium dodecyl sulfate, (SDS; Sigma-Aldrich; EMD Millipore); for next 24 hrs. - with 0.1% SDS and then for next 24 hrs. with - 2 % SDS solution [9]. Following SDS treatment bone fragments were washed with 0.9% saline solution and then placed for 24 hrs. in solution containing 25% Acetone and 75% Ethanol. Next stage was washing bone

fragments with distilled water for 1 hour and their subsequent placement for 2 hrs. in 3 % hydrogen peroxide solution. After bone fragments were cut in small fragments of 1x1x1 cm. At the final stage bone implants were treated in vacuum lyophilic dryer (QUARCO, Germany) [12]; Decellularized and lyophilized implants were stored in sterile glass containers (Fig.1).



Fig. 1. Decellularized bone graft for implantation

Experiments were done using Lewis LEW/Crl line 60 rats. The age of rats was 6 month and weight 150-200 gr. Animals were divided into 2 equal groups (30 animal in each group). Each surgical procedure was done under general anesthesia (intraperitoneal injection of sodium etaminal 0.5 mg/kg).

In control group under general anesthesia animal was placed on operational table. Extraoral incision was performed parallel to lower margin of mandible in size of 1.5-2 cm, Buccal surface of mandible was uncovered. Round cavity, of 2mm in diameter, not penetrating oral cavity, was created with dental bur in the bone near the angle of mandible. After remodeling of mandible bone wound was sutured in a blunt manner [4,10].

In experimental group model of bone defect was created with same protocol as in control group and filled with decellularized bone matrix. After the defect was fully restored with matrix, it was covered with Masseter muscle, wound was closed with vicrile suture.

Each animal was under clinical surveillance for maximum 240 days and periodically underwent Cone Beam Computed Tomography and radiographic examinations.

After surgical intervention animals were in standard conditions of vivarium and were sacrificed on the 1st, 3rd, 14th, 25th, 40th, 60th, 90th, 150th, 180th and 240th day after surgery. Mandibular bone fragments were resected and tissue sections were made for further analysis.

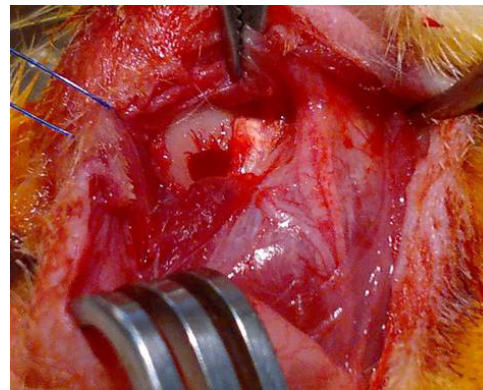


Fig.2 Bone defect is modeled in mandible

All “Principles of laboratory animal care” (NIH publication No. 86-23 revised 1985) were followed as well as all statements in regard to the national law on the Protection of Animals [19].

Paraffin-embedded tissue sections (2-3 μm thick) were deparaffinized in Xylene and rehydrated in

progressively decreasing concentrations of ethanol. For tissue morphological assay Hematoxylin-Eosin and Masson’s Trichrome staining was utilized. For specific molecular expression assay a standardized immunohistochemical staining method was used. As primary antibodies mouse anti-Ki76, (from Abcam, Cambridge, UK) were used. After incubation with secondary antibodies, specific protein expression was observed by peroxidase reaction. Quantification of results was performed using ImageJ software (NIH).

The parametric and non-parametric statistical analyses were done by Student’s tests.

Results and their discussion. In the first series of experiments, after the modeling, in the soft tissues surrounding the mandible bone defect, was detected swelling, hyperemia and infiltration noticeable after 24 hours. On the third day acute inflammation of the tissue was clearly manifested. Collagen fibers showed destruction of fibrillary structure and overall architectonic changes. The nearby blood vessels were plethoric, had a layer of erythrocytes and showed signs of reduction of the capillary network. On the 4th day after modeling a defect, surrounding tissues showed signs of positive dynamic through morpho-functional changes. Swelling of stratified epithelium and intercellular space was reducing. On the 10th day all bone defects, in every animal of this series, had oval shape. Bone tissue containing necrotic fragments could be observed in defect cavity. On the 15th day after operation remnants of inflammatory reaction, that contained diffusively deployed white blood cells, could still be observed. Starting stage of the renewal process, that was observed on the edges of preserved healthy tissue, was expressed through osteogenesis. The rest of the defect by this time was filled with connective tissue. Microvascular blood vessels surrounding the defected area, provide a good path for perivascular cells to penetrate, which have an ability to differentiate into osteoblastic cells.

After one month bone septums in the defected area were covered with clearly manifested basophilic osteoblasts that were located on remaining bone structures. Between newly emerged bone septums was a loose connective tissue still remaining, that was rich with cellular elements and micro blood vessels. Hyperemic blood vessels could be seen throughout the whole defected area. Ongoing changes and processes at this moment of experiments can be characterized as an active regeneration phase.

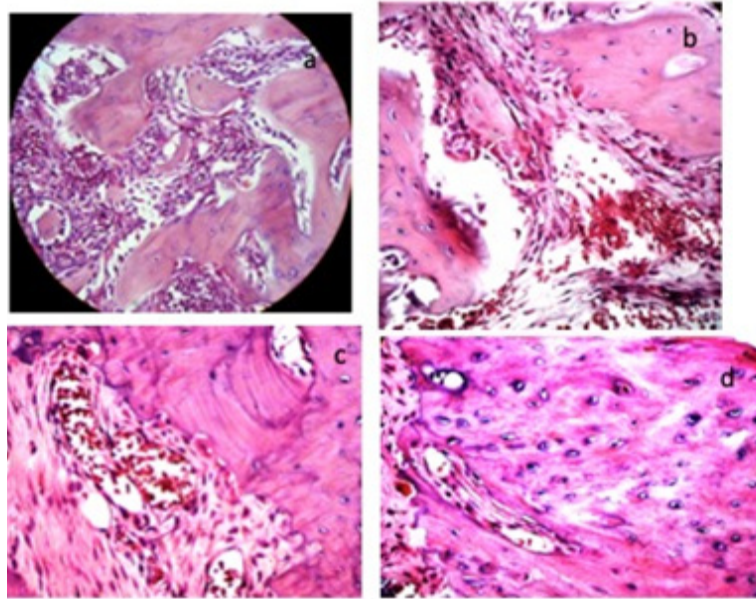


Fig.3. Morphological evaluation: 30th after surgery in control group: between newly formed bone trabeculae several type of cells are visualized (a); 30th day after surgery in experimental group: newly formed bone areas with rough febrile structures (b); 80th day after surgery in control group: demarcation line between newly formed bone and bone defect walls is visualized (c); 80th day after surgery in experimental group: bone matrix is presented by mature, trabecular bone tissue (d).
Hematoxylin-Eosin, x40, ob. 10.

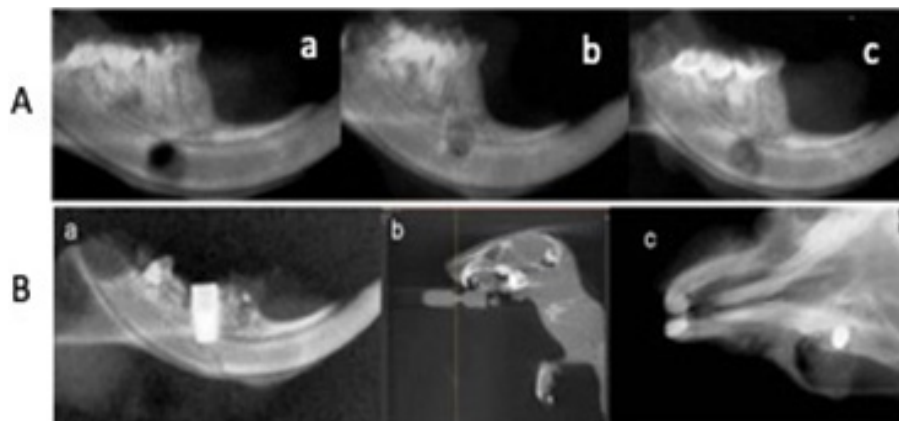


Fig. 4. Radiographic examination of bone defects after 1 month (a), 3 month (b) and 6month (c) in control (panel A) and experimental (panel B) groups

60 days after forming a defect the picture has been changing substantially. Newly formed bone was filling the whole defected area. Space between the bone trabeculae was significantly smaller in comparison to the 30th day of experiments, but the trabeculae were sparsely located in the center than on the periphery. Along the re-formed bone bars were multinuclear osteoblast located in the cavities, that was a clear indicator of the bone formation and bone tissue transformation.

To the day 90 defect was almost fully filled with newly formed bone tissue, that showed all signs of physiological transformation, but contents of this regenerate had different degrees of differentiation. Elements of fibrous tissue were found between the newly formed bone trabeculae. The border between newly formed bone tissue of the defect and the leftover bone was clearly manifested (Fig.3)

X-ray showed that on the 60th day defect of the bone tissue had uneven contours and on the perimeter was surrounded with perifocal inflammation zone – cribriform, but the bone defect was

smaller in size in comparison to the start of experiment and its cavity was filled with a tissue having less density than a normal bone tissue. All abovementioned proves poor mineralization and immaturity of the regenerate at this point of experiment (Fig.4)

Immunohistochemical evaluation using cell proliferation marker (kI-67) showed low expression.

Results of the second series of experiments

After placing a decellularized matrix in the defected area, due to its osteoinductive and osteoconductive capacity, activation of the bone reparation processes was noticeable. Process was working through intermembrane type of osteogenesis and occurred over the whole defected area. Appositional osteogenic processes could be visualized around the bone matrix. On the early stages adhesion of perivascular osteogenic cells and osteoblasts was noticeable and created an osteoid layer, that once more proved osteoinductive capacity of bone matrix. This capacity of osteoinductors come from grows factor and bone morphogenic proteins.

Researches showed signs of postoperative swelling, hyperemia and infiltration in nearby soft tissues of the operation area like in animals of the first series of experiments.

In differ from the first series soft tissue infiltration went only for 3-5 days on. Signs of inflammation reduced and totally disappeared to the 7th-9th day after operation.

On the 15th day after implantation on the periphery of the defected area was a clearly manifested basophilia., on the central zone were seen piles of leukocytes that indicated an ongoing inflammation process.

On the 20-25th day after implantation ingrowth of osseous elements could be observed from defected area to matrix. The trabecules of the bone matrix were transformed in to osteogenic structures and so called "tissue specific" bone regenerate was formed. Perforational rift started to close with newly formed lamellar bone tissue. This proves acceleration of regenerates remodeling process.

On the 30th day after implantation destructive processes and weakened osteoblastic reactions were preserved and went on with low rate vascular development. In the bone matrix area multiple osteoblasts were present. On the 60th day bone trabecules that connected defect and bone matrix were present. Around the matrix on the periphery small blood vessels were located. Newly formed bone tissue interlaced with bone septums and osteoclasts was visualized. This indicated transformation of neoformed tissue.

90th day after implantation: significant part of bone matrix is replaced with bone tissue. Bone tissue plates could be visualized that contained bone marrow. All above mentioned proves reconstruction of neoformed tissue (Fig.3).

X-ray showed that on 15th-20th day bone tissue defect had uneven contours and was surrounded by perifocal inflammation zone. After one month nonhomogenic thickening of bone tissue was noticeable. The defect in the animals of the second series in differ from the first series was significantly smaller after one month. On the 60th day after implantation defect cavity was filled with radiographically less dense tissue than a bone. On the 90th day the structure of the implant was radiographically indistinguishable from the normal bone structure (Fig.4).

Cells proliferation marker (ki-67) in the same time period showed us higher expression in comparison to the first series.

In accordance to previous publish studies, we can suggest that reparational regeneration of the lower jaw postoperative defect in the animals of this series is going from the edges through the stage of apositional desmogenous osteogenesis [17,18,20]. After 60 days on the edges of the defect is an immature bone tissue formed, that partially covers the defect and it points out a tempo of the regeneration processes on the lower jaw. Cells proliferation marker (KI-67) using immune-hysto-chemical methodology showed us lowered expression. Reparational regeneration is happening with the posttraumatic and chronical inflammation [11,]. The scale and degree of the inflammation determines the simultaneous process of osteoreparation and secondary osteolysis, which on their own indicates the speed and quality of regeneration in the defected area.

In the second group of animals decellularized matrix that was brought into the defected area caused acceleration of osteogenesis, due to its osteoinductive and osteoconductive abilities. As described in recent studies process undergoes in intramembranous type of osteogenesis and includes the full volume of the defect [13]. Around the bone matrix segments of apositional os-

teogenesis can be visualized. On the early stages of the process on the surface of the matrix adhesion of perivascular osteogenic cells and osteoblasts was noticeable, which formed a layer of osteoid and it once more proves osteoinductive abilities that the matrix has. These abilities are cause of growth factors and bones morphogenic proteins.

Conclusion. From all said above we can conclude that bone matrix helps a fast regeneration of the artificial defect created on the lower jaw of the animals in an experimental environment. Stimulating effect of the decellularized bone matrix depends on three mechanism: Activation of vascular reaction, which ensures migration and differentiation of preosteogenic cells into the traumatic area; ensures local realization of potential of osteoprogenitor cells.

Fixation of its own growth factors onto the collagen fibers.

So we can suggest that natural mineral bone matrix developed by us, will meet all the claims mentioned above and will be effective in clinical practice.

REFERENCES

1. Awojoodu AO, Ogle ME, Sefcik LS, Bowers DT, Martin K, Brayman KL, Lynch KR, Peirce-Cottler SM, Botchwey E. Sphingosine 1-phosphate receptor 3 regulates recruitment of anti-inflammatory monocytes to microvessels during implant arteriogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 20;110(34):13785-90
2. Barboni B, Mangano C, Valbonetti L, Marruchella G, Berardinelli P, Martelli A, Muttini A, Mauro A, Bedini R, Turriani M, Pecci R, Nardinocchi D, Zizzari VL, Tetè S, Piattelli A, Mattioli M Synthetic bone substitute engineered with amniotic epithelial cells enhances bone regeneration after maxillary sinus augmentation.. *PLoS One.* 2013 May 17;8(5):e63256.
3. Basegmez C, Karabuda ZC, Demirel K, Yalcin S. The comparison of acellular dermal matrix allografts with free gingival grafts in the augmentation of peri-implant attached mucosa: a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2013 Summer;6(2):145-52.
4. Calvo-Guirado JL, Delgado-Peña J, Maté-Sánchez JE, Mareque Bueno J, Delgado-Ruiz RA, Romanos GE. Novel hybrid drilling protocol: evaluation for the implant healing - thermal changes, crestal bone loss, and bone-to-implant contact. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Feb 6
5. Castagna L, Polido WD, Soares LG, Tinoco EM. Tomographic evaluation of iliac crest bone grafting and the use of immediate temporary implants to the atrophic maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Sep;42(9):1067-72.
6. Chan HL, Lin GH, Fu JH, Wang HL. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013 May-Jun;28(3):710-20
7. Consolo U, Travaglini D, Todisco M, Trisi P, Galli S. Histologic and biomechanical evaluation of the effects of implant insertion torque on peri-implant bone healing. *J Craniofac Surg.* 2013 May;24(3):860-5.
8. García-Díez EM, Cho-Lee GY, Raigosa-García JM, Sicra-Gil R, Martí Pagès C Rhytidectomy approach for mandibular reconstruction with microvascular free flaps after resection of mandibular benign tumors *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;71(12):2156-68.
9. Gardin C, Ricci S, Ferroni L, Guazzo R, Sbricoli L, et al. (2015) Decellularization and Delipidation Protocols of Bovine Bone and Pericardium for Bone Grafting and Guided Bone Regeneration Procedures. *PLoS One* 10: e0132344.

10. Huang C, Tang M, Yehling E, Zhang X. Overexpressing sonic hedgehog Peptide restores periosteal bone formation in a murine bone allograft transplantation model. *Mol Ther.* 2014 Feb;22(2):430-9
11. Jiang Y, Jia T, Gong W, Wooley PH, Yang SY Titanium particle-challenged osteoblasts promote osteoclastogenesis and osteolysis in a murine model of periprosthetic osteolysis. *Acta Biomater.* 2013 Jul;9(7):7564-72.
12. Karalashvili L, Chichua N, Menabde G, Atskvereli L, Grdzeldze T (2017) Decellularized Bovine Bone Graft for Zygomatic Bone Reconstruction. *Med Case Rep Vol.4 No.1:52.* doi: 10.21767/2471-8041.100087
13. Lee DJ, Diachina S, Lee YT, Zhao L, Zou R, et al. (2016) Decellularized bone matrix grafts for calvaria regeneration. *J Tissue Eng.* 2016 Dec 5;7:2041731416680306. doi: 10.1177/2041731416680306
14. Mattheos N, Wismeijer D, Shapira L Implant dentistry in postgraduate university education. Present conditions, potential, limitations and future trends. *Eur J Dent Educ.* 2014 Mar;18 Suppl 1:24-32
15. Negri B, López Mari M, Maté Sánchez de Val JE, Iezzi G, Bravo González LA, Calvo Guirado JL. Biological width formation to immediate implants placed at different level in relation to the crestal bone: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Mar; 25(3):344-351.
16. Nishimura I. J Genetic networks in osseointegration *Dent Res.* 2013 Dec;92(12 Suppl):109S-18S.
17. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N (2014) Bone regenerative medicine: Classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res* 9: 18
18. Rabbiosi D, Dellavia C. Iliac crest fresh-frozen allografts and autografts in maxillary and mandibular reconstruction: a histologic and histomorphometric evaluation. *Minerva Stomatol.* 2013 Jan-Feb;62(12):3-16.
19. Workman P, Aboagye EO, Balkwill F, et al. Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *British journal of cancer* 2010; 102(11): 1555-77.
20. Zhang L, Cao Z, Bai T, Carr L, Ella-Menye JR, Irvin C, Ratner BD, Jiang S Zwitterionic hydrogels implanted in mice resist the foreign-body reaction. *Nat Biotechnol.* 2013 Jun;31(6):553-6.

SUMMARY

NEW METHOD OF BONE AUGMENTATION DURING DENTAL IMPLANTATION IN LAB ANIMALS

Grdzeldze T., Menabde G., Zurmukhtashvili M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, Georgia

The success of surgical treatment of maxillo-facial bone defects depends on bone regeneration ability. Bone volume can be restored by surgical implantation of various biomaterials, which have ability either to accomplish mechanically the function of bone or to produce the induction effect on bone regeneration process. Latest advancements in tissue engineering are enabling to find new materials with significantly less disadvantages than the currently used osteoplastic materials. Therefore, the aim of our experimental study was to evaluate the efficiency of decellularized bovine bone matrix

for reconstruction of jaw bone defects during implantation in animal model. In control group mandibular bone defect has been modelled, while in experimental group in modelled defect has been placed implant and decellularized bone graft. Animals were under surveillance and then sacrificed. Reparative processes in tissues has been monitored by morphologic and radiographic evaluation. The results revealed that the presented bone matrix during dental implantation enables complete reparational regeneration of bone and ideal osseointegration of dental implant, ensures local realization of potential of osteoprogenitor cells, accelerates osteogenesis and decreases the time of healing, due to its osteoinductive and osteoconductive abilities So we can suggest that natural mineral bone matrix developed by us, will meet all the claims mentioned above and will be effective in clinical practice.

Keywords: maxillo-facial bone defects, dental implants, augmentation, bone matrix.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ МЕТОД АУГМЕНТАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Грдзелидзе Т.М., Менабде Г.Т., Зурмухташвили М.М.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Успех хирургического лечения дефектов челюстно-лицевой кости зависит от способности к регенерации. Объем кости может быть восстановлен хирургической имплантацией различных биоматериалов, которые способны механически выполнять функцию кости либо оказывать индукционный эффект на процесс регенерации кости. Последние достижения в области тканевой инженерии позволяют находить новые материалы со значительно меньшими недостатками, чем используемые в настоящее время остеопластические материалы.

Целью экспериментального исследования явилась оценка эффективности децеллюляризованного бычьего костного матрикса для восстановления дефектов челюстной кости во время имплантации на животной модели.

В контрольной группе смоделирован дефект в нижней челюстной кости, а в экспериментальной группе в смоделированный дефект был помещен имплант и децеллюляризованный костный трансплантат. Животные находились под наблюдением, а затем были выведены из эксперимента. Репаративные процессы в тканях контролировались с помощью морфологической и рентгенографической оценки.

Результаты показали, что представленный костный матрикс во время дентальной имплантации обеспечивает полную репаративную регенерацию кости и идеальную остеointegrацию дентального имплантата, обеспечивает локальную реализацию потенциала остеопrogenиторных клеток, ускоряет остеогенез и уменьшает время заживления благодаря остеоиндуктивным и остеокондуктивным способностям. Следует предположить, что разработанная авторами натуральная минеральная костная матрица отвечает всем вышеперечисленным требованиям и эффективна в клинической практике.

რეზიუმე

ძვლის აუგმენტაციის ახალი მეთოდის გამოყენება დენტალური იმპლანტაციის დროს ექსპერიმენტულ ცხოველებში

თ.გრძელიძე, გ.მენაბდე, მ.ზურმუხტაშვილი

ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო

ება-სახის მიდამოს ძვლოვანი ქსოვილის დეფექტების მკურნალობა დიდწილად დამოკიდებულია ძვლის რეგენერაციულ შესაძლებლობებზე. ძვლის მოცულობის აღდგენა შესაძლებელია სხვადასხვა ბიომასალების ქირურგიული გზით იმპლანტაციით, რომლებიც ან მექანიკურად ასრულებენ ძვლის ფუნქციას ან კიდევ ზემოქმედებენ ძვლოვან ქსოვილზე და იწვევენ რეგენერაციის პროცესის ინდუქციას. ქსოვილთა ინჟინერიაში მიღწეული უახლესი შედეგები იძლევა ახალი მასალების აღმოჩენის საშუალებას, რომელთაც მნიშვნელოვნად ნაკლები უარყოფითი თვისებები გააჩნიათ, ვიდრე სადღეისოდ გამოყენებულ ოსტეოპლასტიკურ მასალებს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსპერიმენტულ

ცხოველებში მსხვილფეხა რქოსანი საქონლის დეცელულარიზებული ძვლოვანი მატრიქსის გამოყენების ეფექტურობის შესწავლა ყბის ძვლის დეფექტის რეკონსტრუქციისათვის დენტალური იმპლანტაციის დროს.

საკონტროლო ჯგუფში ქვედა ყბის ძვალში ხდებოდა დეფექტის მოდელირება. ექსპერიმენტულ ჯგუფში დეფექტის შექმნის შემდეგ მასში თავსდებოდა იმპლანტი და დეცელულარიზებული ძვლოვანი გრაფტი. ცხოველები იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ და შემდეგ ხდებოდა მათი ექსპერიმენტიდან გამოყვანა. ტარდებოდა რეპარაციული პროცესების მონიტორინგი მორფოლოგიური და რენტგენოლოგიური გამოკვლევებით. შედეგებმა ცხადყო, რომ წარმოდგენილი ძვლოვანი მატრიქსი იმპლანტაციის დროს ხელს უწყობს სრულფასოვან რეპარაციულ რეგენერაციას და დენტალური იმპლანტის იდეალურ ოსტეოინტეგრაციას, უზრუნველყოფს ოსტეოპროგენიტორი უჯრედების პოტენციალის ლოკალურ რეალიზაციას, აჩქარებს ოსტეოგენეზს და ამცირებს შესორცების დროს მისი ოსტეონდუქციური და ოსტეოკონდუქციური თვისებების გამო. სავარაუდოა, რომ ავტორების მიერ შემოთავაზებული ბუნებრივი ძვლოვანი შინერალი დააკმაყოფილებს ყველა მოთხოვნას და ეფექტური იქნება კლინიკური გამოყენებისათვის.

DEVELOPMENT OF THE POWDER FORMULAS FOR ACNE TREATMENT

Chubinidze N., Abuladze N., Iavich P.

Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

Acne is one of the most common skin diseases. According to the literature data, in the United States, about 50 million people have Acne Vulgaris, including 85% of adolescent population, but it is found in other age groups as well. The rate prevalence of acne in adult women is about 12%. Mortality is not associated with acne, but there is often observed the incidence of physical and psychological illnesses, such as permanent scars, low self-esteem, depression, and anxiety. This rises the necessity for continuous improvement of pharmaceutical products available to medicine. There are used the preparations containing both antibiotics and substances of organic and inorganic origin, which are able to be active against acne [7,9,10,12,16]. The treatment of acne disease is associated with three pathogenic factors: hyperkeratosis follicularis, increased sebum secretion, generation of the bacterial flora that supports the inflammatory process, mainly the P. acnes, as well as Propionibacterium acnes, fungi of the genus Pytirosporum and Staphylococcus epidermitis. In this context, the complex preparations would be necessary, which are able to deal with all of the above factors. Such remedies have already been described [3], but they are soft dosage forms that are not always easy to use. Cosmetics and cosmeceuticals of daily use are easy to consume as preventive remedies during mild form of the disease at an early stage. These remedies include powders, which women tend to use every day, and men, if necessary, but quite often. Powder should fit the skin, not be crumbled during the air disturbance and be kept on the face for

a relatively long time, have hygroscopicity, that is, they should absorb the sweat and fat, and the absence of allergenic components is required. Formula of powders with activity against acne was created using the available literature data. [1,2,4, 6,13-15,17-20].

The goal of our research was to develop formula of powders for the treatment of acne.

Material and methods. The compositions of many powders include *maize starch*, which contributes to even and nice powdering. However, in the case of oily and consequently wetter skin, this could lead to clogging up the pores and reducing an outflow of sebum.

Reduction in the amount of sebum on the skin could be achieved with powder containing sorbents. Based on their chemical composition, sorption, medical and rheological characteristics, the use of bentonite clays is most appropriate in this case. They are able to adsorb heavy metals, toxins and fats, contribute to the skin protection from sunburn (which is necessary in the occurrence of acne disease), this is one of the remedies with a pre-drying effect. Due to the content of numerous chemical compounds, bentonite has the certain therapeutic effects [1, 2]: it contains silicon oxide in an amount of up to 50-55%, which is known for its moisture-absorbing properties and for the absorption of excess skin sebum. Silicon also acts as an antimicrobial preparation, and therefore, it has a positive effect on the skin condition during acne. However, the presence of colloidal properties of this type of clay, in contact with water, can create a

viscous, gel-like liquid on the skin, with a dense film effect that prevents air penetration and reducing an outflow of fat. Therefore, it was necessary to choose the optimal ratio of clay and starch, during which the colloidal properties of bentonite and the possibility of swelling of starch are minimal. As a result of a series of experiments, it was found that this can be achieved with a certain ratio of starch and bentonite (Table 1). This fact can be explained, on the one hand, by the presence of mineral substances in bentonite, due to which the process the process of swelling of starch is suppressing. On the other hand, this is explained by the ability of starch to bind with the active centers of bentonite. It should be noted that under these conditions the sorption activity of bentonite is reduced by 15-18%. To prevent dehydration of the skin and to level the relief, we included in the composition titanium dioxide, which is also found in bentonite clays.

As is known, sebaceous glands emit sebum, which has bactericidal properties and prevents the proliferation of microorganisms. *P. acnes* reduces the amount and bactericidal effect of sebum. Incorporation of zinc into powder as a mixture of its oxide with sulfate to a 3:1 ratio was due to the available data on the ability of zinc to normalize the functioning of sebaceous glands and suppress *P. acnes*. This contributes to reducing the possibility of the development of inflammatory reactions even during severe acne with infectious complication [17]. At the same time, zinc oxide is a filter blocking UV rays. For example, the patented Sepitonic® M3 component containing zinc, in combination with copper and magnesium, normalizes the functioning of sebaceous glands, stimulates cellular turnover, accelerates collagen production, stimulates skin regeneration and increases the energy potential of cells.

The use of sulfur is associated with its keratolytic and anti-septic properties [13, 14]. According to the literature data, this is due to the reaction of direct interaction between sulfur and keratinocytes. Under the influence of sulfur, the cysteine existing in the stratum corneum, is converted into cystine, with the release of hydrogen sulfide. As a result of this reaction, an antiseptic effect is achieved due to hydrogen sulfide and lysis keratinocytes. When applied topically, sulfur is also able to block the production of fat by sebaceous glands, which causes the pre-drying and antimicrobial effects: the use of sulfur results in reduction of the number the number of pimples and rashes.

Salicylic acid is used in the occurrence of oily seborrhea and acne. Salicylic acid is able to increase the skin's permeability for other medicines, increasing their absorption [20].

In the preparations for the treatment of acne, there also used herbal extracts that contribute to the decline in the activity of sebaceous glands, reduction of microbial colonization and inflammatory process, recovery and increment in the mitotic activity of the skin cells, and have the immunomodulating, anti-inflammatory and antiseptic properties. In the developed composition of powder, there are used dry extracts of chamomile flowers and calendula, exhibiting the antiseptic and anti-inflammatory properties, previously used in a number of preparations for the treatment of acne [4,18].

Incorporation of *essential oil* into powder contributes to the improvement of antibacterial properties [6,15,19], and is also simultaneously a fragrant component.

The use of rhamnose contributes to softening and smoothing the skin, reduces inflammation, and extends the life of cells.

As an emollient, there was used the grape-seed oil, exhibiting high antioxidant activity [5].

Results and their discussion. The development of formula of powder was based on the study of technological and rheological parameters: the bulk specific gravity and bulk density, which characterize the "packing" of powder particles; the friability and natural angle of slope α , characterizing the rheological properties. Given that all parameters depend on the dispersion and a specific surface of powder, the shape of the particles and their size distributions, we used the particles of all ingredients with a size of 3 to 20 μm , which have a good coating ability and do not clog up the skin pores [8, 11]. The bulk specific gravity depends on the dispersion and a specific surface of powder, the shape of the particles and their size distribution. The decrease in the bulk specific gravity is associated with more thorough and long mixing, because at this time, there is observed a possible difference in the masses when dosing. Based on the data received (Table 1), an increase in the amount of bentonite in a mixture leads to an increase in in the bulk specific gravity. At a 2,4:1 -1,3:11.87:1 ratio the bulk specific gravity is within the acceptable limits. The value of natural angle of slope is related to both the time of keeping powder on the skin and the ease of application. Its location within 25-45° is acceptable. With a 4:1 - 1,3:1 ratio of bentonite

Table 1. The effect of a ratio amount of starch: amount of bentonite technological and rheological parameters

The amount of bentonite, %	80,0	60,0	40,0	60,0	40,0	60,0	40,0	40,0	40,0
The amount of starch, %	20,0	25,0	20,0	35,0	25	40,0	30,0	35,0	40,0
A starch-bentonite ratio	4:1	2,4:1	2,0 :1	1,7:1	1.6:1	1,5:1	1,3:1	1,14:1	1: 1
The bulk specific gravity (g/cm ³)	0,78	0,62	0,59	0,54	0,53	0,51	0,50	0,46	0,44
Friability (cm ³ /sec)	3,6	3,0	2,8	2,5	2,4	2,3	2,0	1,4	1,2
Natural angle of slope °	27,0	32,5	33,9	35,1	35,9	41,8	44,0	52,0	55,0

Table 2. The effect of the addition of a mixture of zinc oxide and zinc sulfate on technological and rheological parameters

The amount of starch,%	80,0	60,0	40,0	60,0	40,0	60,0	40,0
The amount of bentonite,%	20,0	25,0	20,0	35,0	25	40,0	30,0
A starch-bentonite ratio	4:1	2,4:1	2,0 :1	1,7:1	1.6:1	1,5:1	1,3:1
The amount of a mixture of zinc oxide and zinc sulfate, %	16,5	14,5	14,5	14,5	8,0	14,5	14,5
The bulk specific gravity (g/cm ³)	0,78	0,65	0,61	0,57	0,55	0,53	0,50
Friability (cm ³ /sec)	3,7	3,2	3,0	2,7	2,5	2,6	2,4
Natural angle of slope °	25,0	30,5	31,9	33,1	34,9	38,8	40,0

Table 3. Formulas of cosmetic powders sample, %

The name of component	Sample number	1	2	3	4
1. Maize starch		25,62	29,15	33,7	35,32
2. Bentonite		48,01	48,10	48,04	48,84
A starch-bentonite ratio		1.87	1.65	1.43	1.38
3. A mixture of zinc oxide and zinc sulfate (3: 1 ratio)		14,53	11,66	6,92	5.01
4. Eucalyptus essential oil		0,74	0,73	0,66	0.63
5. Citric acid		1,07	1.01	1.09	1.07
6. Medicinal sulfur		2,82	2.83	2.99	2.72
7. Salicylic acid (g)		3,51	3.46	3.54	3.31
8. Potassium sorbate (g)		0,44	0,44	0.44	0.44
9. Titania		0,44	0,44	0,44	0.44
10. Rhamnose		0,74	0,73	0,75	0.74
11. Dry extract of chamomile flowers		0,94	0,93	0,94	0,94
12. Grape-seed oil		0,54	0,53	0,54	0,54

and starch, and when simulating the effect of sweat by adding a certain quantity of water (up to 10% quantity of the total mass) there was no observed obvious swelling of starch and the formation of a colloidal structure.

Despite the certain changes in the characteristics, the addition of a mixture of zinc oxide and zinc sulfate has no a significant effect (Table 2). The data obtained allowed us for developing an optimal formula of powder by its main components (in a quantitative aspect) – (Table 3). The number other components were taken on the basis of the literature data on their content in the existing creams and lotions.

Conclusions. The developed powder is easily applied to the skin, keeping on it for at least 4-5 hours. When applied to the oily skin, there are not observed swelling of starch and coating of pores, as well as the formation of a colloidal structure of bentonite clay.

For the first time, a new formula is proposed for acne treating powders containing both plant and mineral components, determining both the structural features of powder and those features that are involved in certain processes that help to increase the pharmacological effect.

REFERENCES

1. Асканский бентонит возвращается (Askan bentonite returns). Available from: <http://lityo.com.ua/askanskij-bentonit-vozvrahshtaetsya>
2. Белоусов ПЕ, Бочарникова ЮИ, Боева НМ. Аналитические методы диагностики минерального состава бентонитовых глин. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Инженерные исследования. 2015; 4,94-101.
3. Доктор Тайсс. Акне крем от угрей. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96.htm
4. Евсеева СБ. Фитокомпоненты в составе косметических средств для ухода за жирной кожей и лечения акне. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;10(5),874-878;
5. Катрич ЛИ. Разработка технологии производства биологически активных продуктов из виноградной выжимки. Автореф. Дисс. канд. техн. наук. Ялта. 2014. 26 с.
6. Маркелова НН. Полиантибиотики резистентность некоторых грамотрицательных бактерий и возможность ее пре-

одолений с помощью эфирных масел. Автореф. дисс. канд. биол. наук, Москва 2016. 26 с.

7. Монахов С. А. Рациональная терапия акне. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;6:47-54.
8. Технология изготовления декоративной косметики - mark5.ru/120/26056/index1.2.html
9. Чубинидзе НЗ, Абуладзе НБ, Явич ПА, Габуния КУ, Алавидзе Н. Дж. Acne vulgaris: распространенность, возможность применения косметических и фитохимических методов лечения. Международная научно-практическая конференция Современные методы коррекции угревой болезни и других проблем кожи в практике косметолога. Харьков. 19 Октября. 2018.
10. Эпидемиологические особенности и оптимизация терапии акне. Дисс. на соиск. уч. степени канд. мед. наук. 2016. 130.
11. André O. Barel Marc Paye Howard I. Maibach. Handbook of cosmetic science and technology. Third-edition. pdf. 869 Pages. USA. 2009.
12. Andrea L. Zaenglein, Arun L. Pathy, Bethanee J. Schlosser, Ali Alikhan, Hilary E. Baldwin et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris JAAD. 2016;74(5):945–973.e33. available from [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)02614-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)02614-6/fulltext)
13. Del Rosso J. Q. The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris // J Clin and Aesthet Dermatol. 2009; 2 (8): 26–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923965/>
14. Draelos ZD. The multifunctionality of 10% sodium sulfacetamide, 5% sulfur emollient foam in the treatment of inflammatory facial dermatoses // J Drugs Dermatol. 2010; 9 (3): 234–236.
15. Diego Francisco Cortés-Rojas, Claudia Regina Fernandes de Souza, Wanderley Pereira Oliveira. Clove (Syzygium aromaticum): a precious spice. Asian Pac J Trop Biomed. 2014; 4(2):90–96.
16. European evidence based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. A. Nast B. Dréno V. Bettoli Z. Bukvic Mokos K. Degitz et al. JEADV : 12 August 2016 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13776>.
17. M. Abendrot, U. Kalinowska-Lis. Zinc-containing compounds for personal care applications. International Journal of Cosmetic Science. 2018;40: 319–327.

18. Nasri H, Bahmani M, Shahinfard N, Moradi Nafchi A, Sabirianpour S, Rafieian Kopaei M. Medicinal Plants for the Treatment of Acne Vulgaris: A Review of Recent Evidences. Jundishapur J. Microbiol. 2015; 8(11):e25580.
19. Rita de Cássia da Silveira e Sá, Luciana Nalane Andrade, Rafael dos Reis Barreto de Oliveira and Damião Pergentino de Sousa. A Review on Anti-Inflammatory Activity of Phenylpropanoids Found in Essential Oils// Molecules. 2014. T. 19. № 2: P. 1459–1480.
20. Salicylic Acid Topical// <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a607072.html>

SUMMARY

DEVELOPMENT OF THE POWDER FORMULAS FOR ACNE TREATMENT

Chubinidze N., Abuladze N., Ivach P.

Akaki Tsereteli State University, Kutaisi, Georgia

Given the large enough area of the spread of acne disease, research is needed on the development of the new versions of preparations. Cosmetics and cosmeceuticals of daily use are easy to consume as preventive remedies during mild form of the disease at an early stage. These remedies include powders, which women tend to use every day, and men, if necessary, but quite often. Powder should fit the skin, not be crumbled during the air disturbance and be kept on the face for a relatively long time, have hygroscopicity, that is, they should absorb the sweat and fat. When developing formula of similar powder, we used the available literature data on remedies using for the treatment of acne. There have been studied some technological and rheological properties of powders, such the bulk specific gravity, bulk density and natural angle of slope. Given that all parameters depend on the dispersion and a specific surface of powder, the shape of the particles and their size distributions, we used the particles of all ingredients with a size of 3 to 20 μm . The obtained powder samples are easily applied to the skin, keeping on it for at least 4-5 hours. When applied to the oily skin, there are not observed swelling of starch and coating of pores, as well as the formation of a colloidal structure of bentonite clay.

For the first time, a new formula is proposed for acne treating powders containing both plant and mineral components, determining both the structural features of powder and those features that are involved in certain processes that help to increase the pharmacological effect.

Keywords: acne, cosmetic powder, herbal extract, grape-seed oil, sulfur, zinc oxide, zinc sulfate.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ ПУДРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ

Чубинидзе Н.З., Абуладзе Н.Б., Явич П.А.

Государственный университет Ак. Церетели, Кутаиси, Грузия

Учитывая большой ареал распространения кожной патологии, в частности акне, необходимы исследования по разработке новых вариантов препаратов. В качестве про-

филактических средств и при легкой форме заболевания на начальной стадии удобны в применении косметические и космецевтические средства ежедневного использования. К таким следует отнести пудры, которые женщины употребляют повседневно, а мужчины - при необходимости, однако довольно часто. Пудра должна плотно прилегать к коже, не осыпаться при движении воздуха и относительно долго удерживаться на лице, обладать гигроскопичностью - впитывать пот и жир. При разработке рецептуры подобной пудры использованы литературные данные о средствах, используемых в лечении акне. Изучены некоторые технологические и реологические свойства пудр - насыпной вес, объемная плотность, естественный угол откоса. Учитывая, что все параметры зависят от дисперсности и удельной поверхности порошка, формы частиц и распределения их по размерам, использована рекомендация о необходимости применения частиц всех ингредиентов размером от 3 до 20 мкм. Полученные образцы пудр легко наносятся на кожу, удерживаясь на ней не менее 4-5 часов. При нанесении на жирную кожу не наблюдаются набухания крахмала и покрытие им пор, а также образование коллоидной структуры бентонитовой глины.

Авторы впервые предложена новая рецептура пудры для лечения акне, содержащая растительные и минеральные компоненты, определяющие структурные особенности пудры, которые способствуют увеличению фармакологического эффекта.

რეზიუმე

კოსმეტიკური პუდრის რეცეპტურის შემუშავება აკნეს მკურნალობისათვის

ნ.ჩუბინიძე, ნ.აბულაძე, პ.იავიჩი

აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ქუთაისი, საქართველო

აკნეს გავრცელების მასშტაბებიდან გამომდინარე, აუცილებელია სამეცნიერო კვლევების ჩატარება სამკურნალო პრეპარატების ახალი ნიმუშების შესამუშავებლად. დაავადების პროფილაქტიკისათვის და მსუბუქი ფორმების დროს საწყის სტადიაზე გამოსაყენებლად მოსახერხებელია ყოველდღიურად სახმარი კოსმეტიკური და კოსმეცეუტიკური საშუალებები. მათ მიეკუთვნება პუდრი, რომელსაც ქალები მოინახრენ ყოველდღიურად, ხოლო მამაკაცები საჭიროების დროს, თუმცა არაიშვიათად. პუდრი კარგად უნდა ეკვრებოდეს კანს, არ უნდა ჩამოიყაროს ჰაერის მოძრაობაზე და საკმარისად დიდხანს რჩებოდეს კანზე. ფუდრს უნდა ახასიათებდეს პიგროსკოპულობა - ოფლისა და ცხიმების შესრუტვა. აკნეს სამკურნალო პუდრის რეცეპტურის შემუშავებისას გამოყენებული იყო ზემოჩამოთვლილი მონაცემები.

შესწავლილი და შემუშავებულია პუდრის ნიმუშების ტექნოლოგიური და რეოლოგიური თვისებები: ნაყარი მასა, მოცულობითი სიმკვრივე, ბუნებრივი ფერდოს კუთხე. იმის გათვალისწინებით, რომ ყველა პარამეტრები დამოკიდებულია დისპერსიულობაზე და ფხვნილის ხვედრით ზედაპირზე, ნაწილაკების ფორმებზე და მათი ზომის განაწილებაზე, გამოყენებულია რეკომენდაცია 3-დან 20 მკმ ზომის ნაწილაკების გამოყენების აუცილებლობაზე.

პუდრის მიღებული ნიმუშები აღვილად დაიტანება კანზე და ჩერდება მასზე არანაკლებ 4-5 საათისა. ცხიმოვან კანზე დატანისას არ შეინიშნება სასამებლის გაჯირჯება და ამით ფორების გადაფარვა, ასევე ბენტონიტური თიხის კოლოიდური სტრუქტურების წარმოქმნა. ამგვარად, სტატიის ავტორების მიერ შემო-

თავაზებულია აკნეს სამკურნალო პუდრი, რომელიც შეიცავს როგორც მცენარეულ, ასევე მინერალურ კომპონენტებს. ეს კომპონენტები განსაზღვრავენ პუდრის როგორც სტრუქტურულ თავისებურებებს, ასევე მონაწილეობენ ფარმაკოლოგიური ეფექტის ზრდის ხელშეწყობ პროცესებში.

MODERN ASPECTS OF SUGAR-REDUCING EFFECT OF THICK BEAN EXTRACT BASED ON A TYPE II DIABETES MODEL ON THE BACKGROUND OF OBESITY

Rybak V., Derkach N., Korol V.

The National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

Diabetes mellitus (DM) is one of the urgent problems of modern medicine. Every year, 7 millions of new cases of diabetes are registered in the world, in 85-90% of cases it is diabetes of the second type [1,2]. Recent statistics indicate that up to 80% of people with diabetes of the second type are obese or overweight [3,4].

The exocrine pancreatic function is reduced in 40–80% of patients with diabetes of the first type and in 15–73% of patients with diabetes of the second type. The mechanism of reducing the pancreas' exocrine secretion during diabetes is associated with an imbalance of inhibiting and stimulating pancreatic secretion of hormones, with fibrosis of the gland as a result of diabetic angiopathy, as well as with immune disorders, autonomic neuropathy, impaired production of gastrointestinal regulatory mediators (motilin, pancreatic polypeptide hormone), inhibitory effect on the exocrine secretion of the pancreas diabetic acidosis [5].

Consequently, the urgent task of medicine and pharmacy is the development of new drugs for the treatment of type 2 diabetes, that will intensify the reparative processes in the pancreas and won't increase body weight. The hypoglycemic drugs, that potentially increase body weight, include sulfonylurea derivatives, tizolidinedione, insulin. Metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are neutral in their effects on body weight. The range of synthetic antidiabetic drugs exceeds the number of phytopreparations (88.9% to 11.1%) [1,3,5].

In the course of pharmacological researches it was determined that the beans' thick extract (BTE) at an effective dose of 40 mg/kg affects key pathogenetic parts of type 2 diabetes in the setting of obesity and its nonspecific vascular complications due to the presence of pronounced antihyperglycemic, hypolipidemic, antihypertensive, antiatherogenic and antioxidant properties [6,7], as well as reduces the risk of premature loss pancreatic cell function and the development of non-alcoholic fatty liver disease, which creates assumptions of improving the quality and longevity of patients.

The work objective was a histomorphological study of the effect of BTE on the state of the pancreas on a model of diabetes of the second type on the background of obesity in rats. The researches were conducted on the basis of the Central Research Laboratory of National Pharmaceutical University under the guidance of J.B. Laryanovskaya.

Material and methods. Modeling of type 2 DM in the setting of obesity in mature six-month-old male Wistar rats (n=21), weighing 150-170 g, was accomplished by intraperitoneal injection of a low dose of streptozotocin (30 mg/kg, on citrate buffer

pH=4.5) after three months of keeping animals on a combined diet (high-fat diet and excessive consumption of carbohydrates - free access of animals to a solution of fructose at a concentration of 200 g/l) [8,9].

Experimental studies were conducted in accordance to the requirements of the Commission on Bioethics and the "General Ethical Principles of Experiments on Animals" (Kiev, 2001), which are consistent with the provisions of the "European Convention on the Protection of Vertebrate Animals, which are used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1985) [10].

All experimental animals were divided into four groups. Animals of the 1st group "Intact control" intragastrically received an equivalent amount of drinking water, the 2nd group "Diabetes+placebo" - 3-5% aqueous emulsion Tween-80, 3rd group - "Diabetes+Metformin" and 4th group - "Diabetes+BTE."

Starting from the 95th day of the researches, animals with experimental type 2 DM on the background of obesity were administered orally (twice a day) BTE at a dose of 40 mg/kg [11] and the comparison drug Metformin at a dose of 50 mg/kg.

Metformin (diaformin, tab. 0.5 g) produced by Farmak, Ukraine in animal equivalent [12] was chosen as the reference drug.

The morphological structure of the pancreatic islets and exocrine pancreatic parenchyma of animals of experimental groups was studied. For the research, the tail portion of the pancreas, located in the thickness of the gastrosplenic ligament, was isolated. The obtained tissue material was fixed in a 10% formalin solution, dehydrated in alcohols of increasing concentration, poured into celloidin-paraffin. Sections were stained with hematoxylin and eosin [13-15]. On pancreatic sections, the bulk density of pancreatic islets was determined (their total amount in the preparation was calculated), the amount (%) of the islets with different β -cell contents were determined and, according to their amount, they were divided into very small (islets containing 1-4 β -cells), small (islets, containing 5-20 β -cells), medium (21-60 β -cells) and large (> 60 β -cells).

The Granum light microscope was used for microscopic preparations research. Microscopic images were photographed with a Granum DSM 310 digital video camera. Photographs were processed on a Pentium 2.4GHz computer using the TouView program.

Euthanasia of animals was performed under ether anesthesia using the method of instant decapitation [10].

The obtained observation data was processed with methods of variation statistics using the standard statistical software package "Statistica. v6.0". For obtaining statistical conclusions while comparing samples of relative variables, we used a non-parametric analogue of single-factor analysis of variance – Kruskal – Wallis test, after that the Mann – Whitney U-test was used [16-18].

Results and their discussion. Abdominal obesity is considered as a factor of the development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. The reproduced experimental model of type 2 DM is based on the use of a high-carbohydrate and high-fat diet, which, together with the development of insulin resistance, leads to a significant increase in animal body weight and obesity - an increase in the mass of abdominal adipose tissue fractions: epididymal, mesenteric, retroperitoneal and total abdominal fat.

On the 95th day of the study in the serum of diabetic animals a significant increase in basal glycemia, glycemia indicators was observed during the intraperitoneal glucose tolerance test, the presence of insulin resistance, a decrease in the glycogen-synthesizing function of hepatocytes [6]; evident increase in free fatty acid concentration, triglyceride levels (which is a sign of diabetic dyslipidemia and metabolic syndrome), increased total cholesterol and proatherogenic LDL cholesterol, decreased serum HDL cholesterol, increased systolic and diastolic blood pressure [7].

In "Intact Control" group of animals, particles of the pancreas are moderate in size. Interparticle connective tissue layer is narrow. In the particles a clear distribution of tissue can be seen in the exocrine and endocrine component. The exocrine parenchyma of the gland consists of the final secretory sections of the glands, the acini, with a high distribution density. The cytoplasm of acinar cells clearly shows the basophilic peripheral and central oxyphilic zones, which contain fine zymogen granules. The ratio of differently colored zones in the cytoplasm of acinar cells ranged from 1: 2 to 1: 2.5. The nuclei are usually located in the basal part of the cells. The system of interparticle and intraparticle excretory ducts is not changed. The epithelium of most ducts is normal, sometimes in the lumen of the breast there is a condensed eosinophilic secretion. The condition of the arteries and veins is normal, some of them full-blooded. Depending on the caliber of the excretory duct, the arteries and veins had different severity of the periductal and perivascular stroma. The endocrine component of the gland is represented by pancreatic islets (Fig. 1).

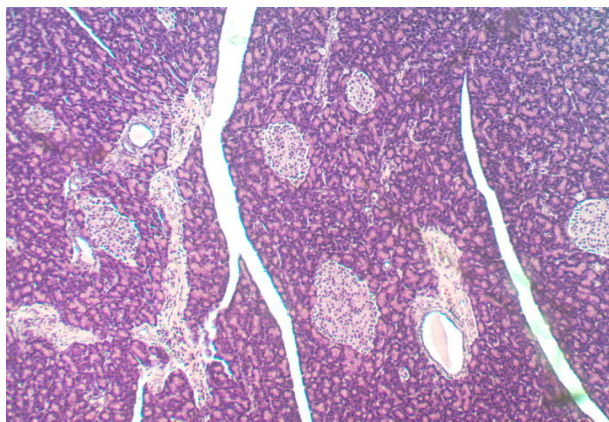


Fig. 1. Pancreas of the animal from the group "Intact Control". The normal density of the location of different in the content of β -cells of pancreatic cells among acini. Hematoxylin-eosin staining. $\times 100$

Most of the islets, clearly separated from the surrounding exocrine parenchyma, had a round or oval shape. At the same time, there are few islands of "irregular" shape. The bulk of the cells in the islets were bright polygonal β -cells, which are fairly densely and evenly distributed in the central part. Between the cords of cells in a series of islets, common sinusoidal capillaries are visible. On the periphery of the islands, α -cells are located in a chain.

The volumetric density of the pancreatic islands is high – their average number in the micropreparation was 26.0 ± 3.2 . The bulk was represented by medium islets containing 21-60 β -cells and their part was 51.6%. The small islands contained 5-20 β -cells and their part was 37.5%, and the large ones contained more than 60 β -cells and their part was 9.7% (table).

In the group of animals "Diabetes+placebo", no significant changes in the bulk density of pancreatic islets were detected – their number in the preparation was 28.7 ± 3.5 . At the same time, changes in the distribution of islets in the β -cell content were observed - some of the small islets (5-20 β -cells) increased by almost 70% compared to the Intact Control group of animals. Among small islets, the appearance of very small islets containing only 2-4 β -cells was observed. At the same time, part of the middle islets (21-60 β -cells) decreased by 29.65% , and large (>60 β -cells) - by 3.59 times compared with the "Intact Control" group (Table).

A significant number of islets in the uniformity and density of the distribution of β -cells was similar to the group "Intact Control", but islets with an atypical shape and an uneven distribution of cells (areas of accumulation and liquefaction, lack of location with cords) were identified. In some islets of the nucleus, part of the β -cells are hypertrophied, sometimes pyknotic or lysed (Fig. 2), vacuolization of β -cells was observed. Separate islets are devastated.

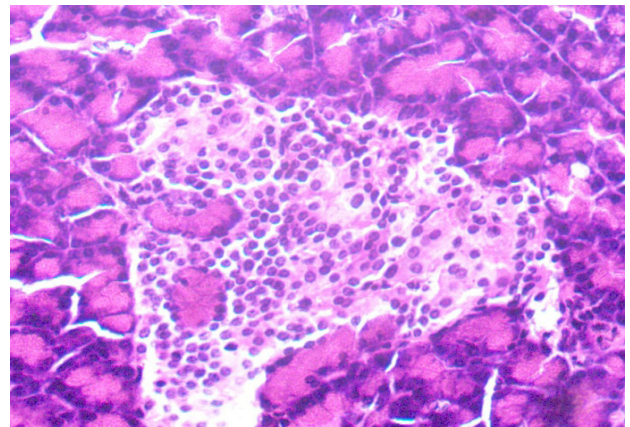


Fig. 2. Pancreas of the animal from the group "Diabetes + Placebo". The uneven distribution of β -cells in the pancreatic islet, hypertrophy, pyknosis, lysis of individual nuclei. Hematoxylin-eosin staining. $\times 200$.

Some changes are recorded in the exocrine parenchyma of the gland. In some places, the functional state of the acinar cells was visually changed - either the central oxyphilic zone or the basophilic peripheral zone became more evident. At the same time, the size of the cell nuclei was also clearly changed, and the acini themselves were slightly stretched (Fig. 3).

In part of the animals of the "Diabetes + Placebo" group, there were revealed a round-cell infiltration of the inter-acinar stroma, foci of sclerosis, vacuolization of acinar cells (Fig. 4).

Table. Morphometric analysis of the state of the endocrine apparatus of animals on the model of type 2 DM on the background of obesity

Groups of animals	Optical density of pancreatic islets	The distribution of pancreatic islets in size, depending on the content of β -cells in an island, %		
		small (5-20)	medium (21-60)	large (> 60)
Intact Control	26,0 \pm 3,2	37,5 (37,5; 38,7)	51,6 (50,0; 52,4)	9,7 (6,7; 12,5)
Diabetes + placebo	28,7 \pm 3,5	63,5* (52,9; 65,6)	36,3* (34,4; 42,1)	2,7* (0,0; 3,2)
Diabetes + Metformin	28,2 \pm 4,0	52,6* (50,0; 57,1)	47,4* (39,3; 50,0)	0,0* (0,0; 3,6)
Diabetes + BTE	26,3 \pm 1,5	43,8*/**/*** (42,3; 48,2)	50,0** (44,4; 53,6)	7,1*** (5,0; 7,7)

note: * - $p1 \leq 0.05$ - significant differences with the indicators of the "Intact Control" group;
 ** - $p2 \leq 0.05$ - significant differences with the indicators of the "Diabetes + placebo" group;
 *** - $p3 \leq 0.05$ - significant differences with the indicators of the group "Diabetes + Metformin"

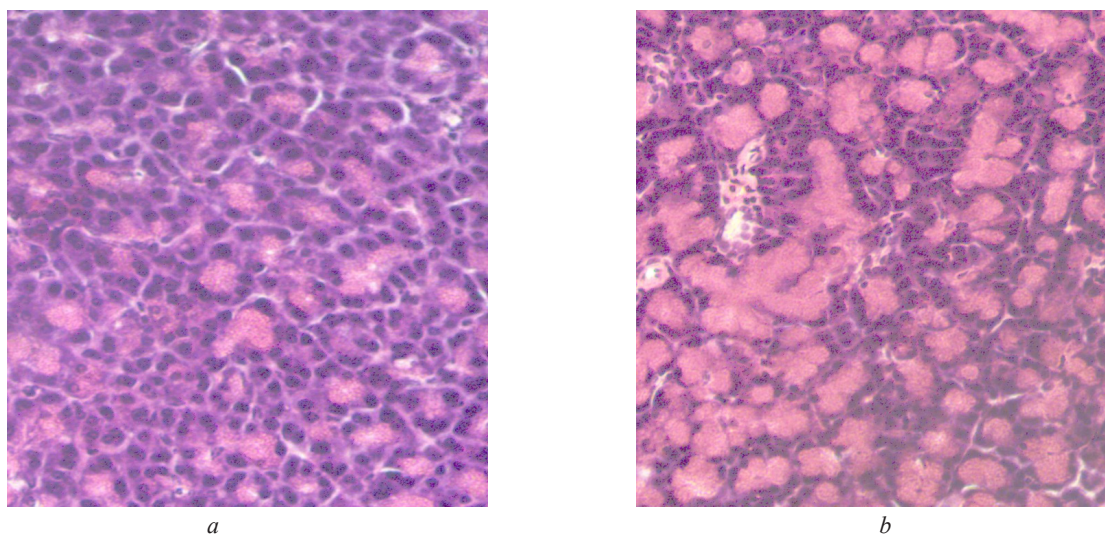


Fig. 3. Pancreas of the animal of the group "Diabetes + Placebo". Areas with different functional activity of acinar cells: a - an increase in the basophilic peripheral zone of the cytoplasm, nuclear hypertrophy; b - an increase in the central oxyphilic zone of the cytoplasm, a decrease in the size of the cell nuclei, a stretching of a part of the acini. Hematoxylin-eosin staining. x200

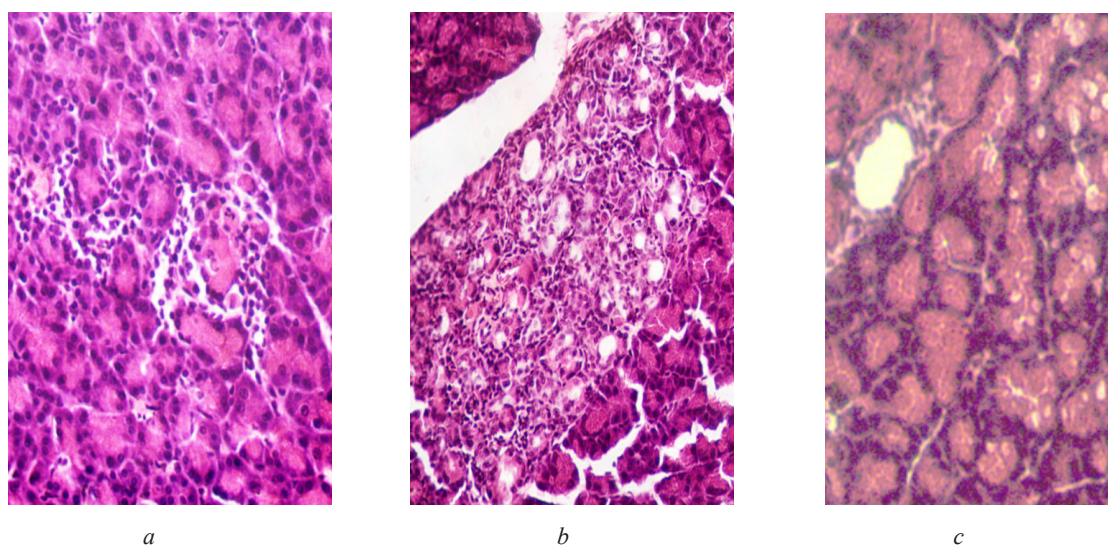


Fig. 4. Pancreas of the animal group "Diabetes + Placebo": a - round-cell infiltration of the inter-acinar stroma (x200); b - foci of sclerosis (x100); c - vacuolization of acinar cells (x200). Hematoxylin-eosin staining.

In the group of animals "Diabetes + BTE", the optical density of pancreatic islets did not change - their number in the preparation in average was 26.3 ± 1.5 . But, in contrast to the "Diabetes + Placebo" group of animals, a part of small islets (4-20 β -cells) significantly decreased by 31%. A marked decrease in very small (2-4 β -cells) pancreatic islets was observed, and the level of medium (21-60 β -cells) and large (> 60 β -cells) islets was not significantly different from the group of animals "Intact Control" (Table).

The morphological state of the insulin-producing apparatus of most pancreatic islets of animals, after BTE treatment, was without significant changes. β -cells are large, with juicy nuclei and a fairly large amount of cytoplasm. The saturation of the islets with β -cells, the uniformity of their distribution across the islet, the preservation of the typical location of the cells with cords, as well as the shape of the islets, the clarity of restrictions from the surrounding acinus tissue were at the level of the "Intact Control" animal group. A more evident plethora of the islet capillary network was observed (Fig. 5).

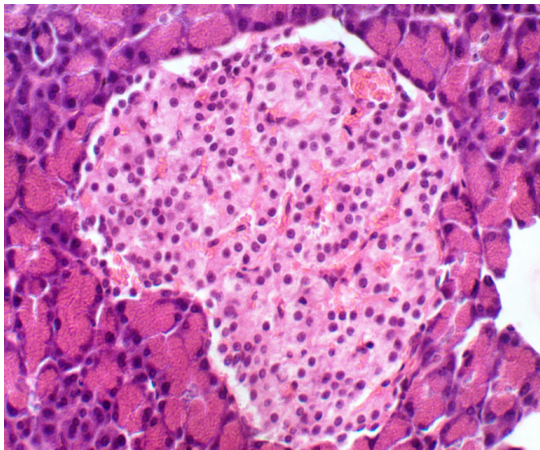
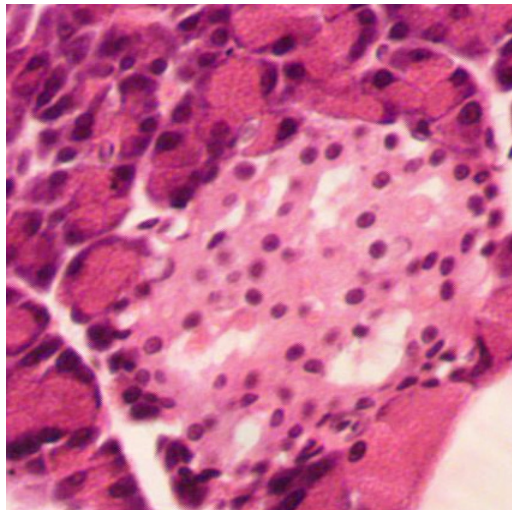
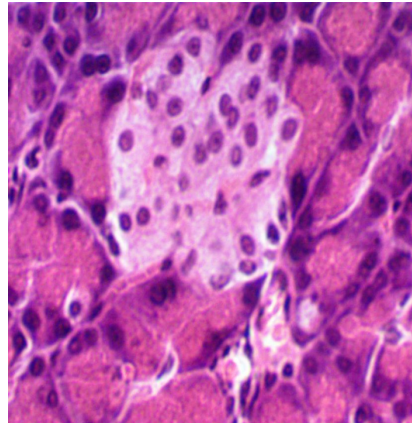


Fig. 5. Pancreas of the animal from the group "Diabetes + BTE". Preservation of saturation and normal distribution of β -cells in the islet, normal morphological state of the cells, fullness of blood capillaries. Hematoxylin-eosin staining. X200

At the same time, in the part of pancreatic islets, dystrophic and degenerative changes in β -cells were observed, similar to the changes in the "Diabetes + Placebo" animal group (Fig. 6).



a



b

Fig. 6. Pancreas of the animal from the group "Diabetes + BTE". Different severity (a,b) and devastation of the pancreatic islet of β -cells, nuclear hypertrophy, karyolysis, vacuolization of cells. Hematoxylin-eosin staining. X250

In places, on particles among the acini or at the boundaries with them, as well as near the excretory ducts, are visible "hybrid cells" - similar to acinar cells, and to β -cells, so called "transitional" cells (Fig. 7). No visible changes in the exocrine parenchyma of the gland were observed.

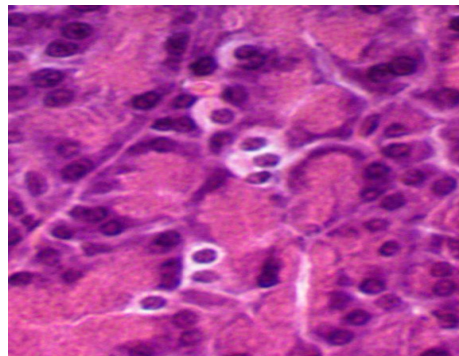


Fig. 7. Pancreas of the animal from the group "Diabetes + BTE". "Transitional" cells among the acini. Hematoxylin-eosin staining. X400

In the group of animals "Diabetes+Metformin", the bulk density of pancreatic islets in the preparation remained stable (28.2 ± 4.0). However, the % of distribution of pancreatic islets in terms of β -cell content (appropriately by size) did not significantly change comparing to the "Diabetes + Placebo" group of animals (Table, Fig. 8).

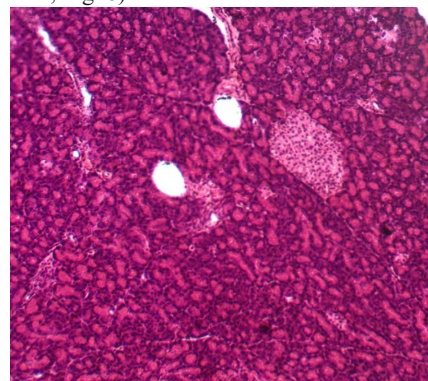


Fig. 8. Pancreas of the animal from the group "Diabetes + Metformin". The increase in small content of β -cells of pancreatic islets. Hematoxylin-eosin staining. X100

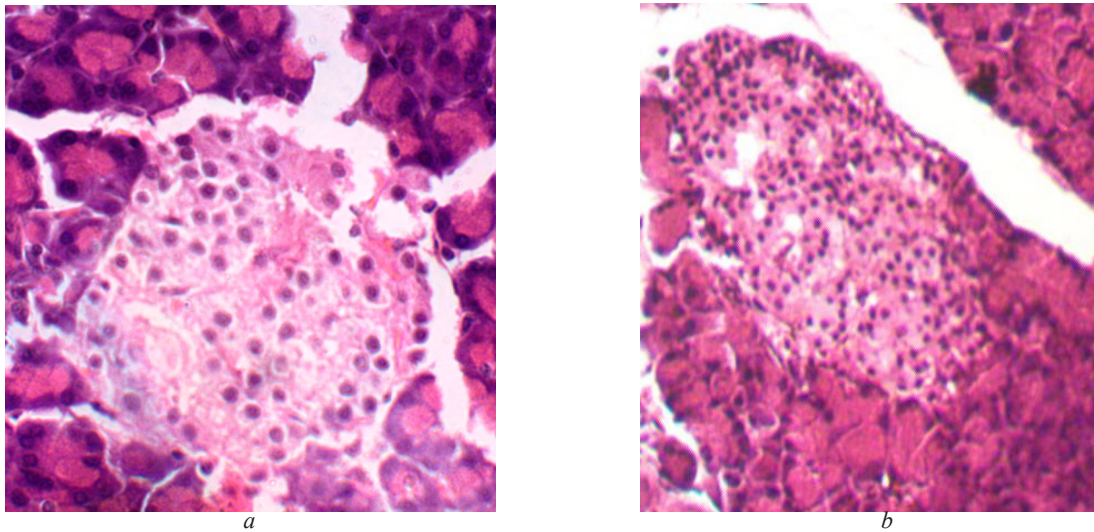


Fig. 9. Pancreas of the animal from the group "Diabetes + Metformin": a - different severity of β -cell degeneration (x250); b - vacuolization of a part of β -cells (x200). Hematoxylin-eosin staining

The morphological state of the pancreatic islets in the group of animals "Diabetes + Metformin" has generally improved. Quite a significant part of the pancreatic islets in all parameters corresponded to the physiological norm, but a certain part of the islets still had emptiness and vacuolization of the cytoplasm of β -cells, degenerated cells (Fig. 9). Changes in the exocrine gland tissue was not observed.

In conclusion, it should be noted that:

Simulation of type second diabetes in the background of obesity in animals has led to the development of signs of inhibition of insulin-producing apparatus – varying degrees of dystrophy and degeneration of β -cells. The result of hyperfunction was the depletion and even death of β -cells, the development of a diabetic health condition. The redistribution of pancreatic islets in terms of β -cells (accordingly to the size) contributed to the increase in the proportion of small islets and had a compensatory character.

Treatment of animals by the BTE fully prevents the negative effect of excessive carbohydrate intake on insulin-producing apparatus, because it improves the morphological state of β -cells, reduces part of small pancreatic islets, practically restores part of medium and large islets to the level of the Intact Control group.

Comparison drug metformin has a positive effect on the morphological state of pancreatic β -cells, but this effect is obviously not enough to improve or restore the normal % of distribution of islets, which may be due to the reparative effect of the BTE on the exocrine pancreas, unlike the effect of metformin.

REFERENCES

1. Каминский А. В. Сахарный диабет: новые взгляды и старые заблуждения. Часть 2. Профилактика сахарного диабета 2-го типа. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012. № 4 (44). С. 42–45.
2. Амбросова Т. М. Эффективность застосування метформіну при цукровому діабеті 2-го типу: кардіоваскулярні, протективні та метаболічні ефекти. Експериментальна і клінічна медицина. 2013. № 3 (60). С. 35–40.
3. Эффективность використання сіофору у хворих з ожирінням та гіперінсулінізмом на стадії предіабету / Н. В. Пасечко, Л. В. Наумова, Н. В. Скрипник [та ін.] // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012. № 2 (42). С. 83–86.
4. Alberti K. G. Zimmet, P. Z., Shaw J. Metabolic syndrome –

a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet. med. 2006. Vol. 23, № 5. P. 399–404.

5. Standards of medical care in diabetes – 2013 / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, Suppl. 1. P. S11–S66.

6. Рыбак В.А. Влияние длительного применения густого экстракта фасоли на показатели углеводного обмена у крыс с сахарным диабетом 2-го типа на фоне ожирения / В.А. Рыбак, Л.Н. Малоштан // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2014. – № 4-5 (40). – С. 80-84.

7. Изучение гиполлипидемических, антиатерогенных и антигипертензивных эффектов биофлавоноидного комплекса из фасоли на модели экспериментального сахарного диабета 2-го типа на фоне ожирения / В. А. Рыбак, Л. Н. Малоштан, В. В. Полторак, А. И. Гладких // Journal of Health Sciences. Poland, 2014. Vol. 4. № 16. P. 73–82.

8. Jurgowski, A. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate [Text] / A. Jurgowski, J. Juskiwicz, Z. Zduńczyk // Nutrients. - 2014. - Vol. 6, № 2. - P. 616-626.

9. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes [Text] / D. C. Damasceno, A. O. Netto, I. L. Iessi [et al.] // BioMed. Research International. - 2014. - Vol. 2014. - Article ID 819065, 11 pages.

10. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекоменд. / Под ред. чл.-кор. НАМН Украины А.В. Стефанова.- К.: Авиценна. – 2001. – 528 с.

11. Рыбак В.А. Визначення ефективної дози (ED_{50}) густого екстракту квасолі з потенційними гіпоглікемічними властивостями / В.А. Рыбак // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – № 1 (121). – С. 225-230.

12. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев // Журнал АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.

13. Методики морфологічних досліджень / за ред. М.М. Багрія, В.А. Діброви. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 328 с.

14. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. ; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 6-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.

15. Соколовский В.В. Гистохимические исследования в токсикологии / В.В. Соколовский. – Л.: Медицина. – 1971. – 176.
16. Лапач С.Н., Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. – 2006. – 312.
18. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-у изд. Учебник / А.А. Халафян. – М.: ООО «Бином-Пресс». – 2007. – 512 с.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF SUGAR-REDUCING EFFECT OF THICK BEAN EXTRACT BASED ON A TYPE II DIABETES MODEL ON THE BACKGROUND OF OBESITY

Rybak V., Derkach N., Korol V.

The National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

There have been presented the results of the histomorphological research of the effect of the beans' thick extract (BTE) on the state of the pancreas on the model of diabetes mellitus type 2 on the background of obesity in the rats in our research. The simulation of type 2 diabetes on the background of obesity in the animals has led to the development of signs of insulin's inhibition of insulin producing apparatus – some different expressions of dystrophy and degeneration of the β -cells. The consequence of the hyperfunction has been exhaustion and even death of β -cells, the development of the diabetic condition. The redistribution of pancreatic islet β -content of cells has contributed to the increase of the small islands and had a compensatory nature. The treatment of the animals by the BTE has fully prevented an excessive negative impact on revenues of carbohydrates insulin producing apparatus, because it improves the morphological status of β -cells, reduces the part of small pancreatic islets, almost restores medium and large islets to the level of the «Intact control» group. The comparison drug – metformin – has a positive effect on the morphological status of the pancreatic β -cells, but this effect is obviously not enough for improving or restoring the normal % of distribution of islets.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, Metformin, the beans' thick extract (BTE).

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ФАСОЛИ НА МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Рыбак В.А., Деркач Н.В., Король В.В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

В статье приведены результаты гистоморфологического исследования влияния густого экстракта фасоли (ГЭФ)

на состояние поджелудочной железы на модели сахарного диабета (СД) типа 2 на фоне ожирения у крыс. Моделирование СД типа 2 на фоне ожирения у животных привело к развитию признаков угнетения инсулинпродуцирующего аппарата – разной выраженности дистрофии и дегенерации β -клеток. Следствием гиперфункции явилось истощение и даже гибель β -клеток, развитие диабетического состояния. Перераспределение панкреатических островков по содержанию β -клеток способствовало увеличению части маленьких островков и имело компенсаторный характер. Лечение животных ГЭФ в полной мере предупреждает негативное влияние избыточного поступления углеводов на инсулинпродуцирующий аппарат: улучшает морфологическое состояние β -клеток, соответственно уменьшает часть маленьких панкреатических островков, практически восстанавливает до уровня группы «интактный контроль» часть средних и больших островков.

Препарат сравнения метформин положительно влияет на морфологическое состояние панкреатических β -клеток, однако этого влияния, очевидно, недостаточно для улучшения или восстановления нормального % распределения островков.

რეზიუმე

ლობოს სქელი ექსტრაქტის შაქარდამაქვეითებელი თერაპიის თანამედროვე ასპექტები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელზე სიმსუქნის ფონზე

ვ.რიბაკი, ნ.დერკაჩი, ვ.კოროლი

ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში მოყვანილია ლობოს სქელი ექსტრაქტის (ლსე) კუჭკვეშა ჯირკვალზე მოქმედების ჰისტომორფოლოგიური კვლევის შედეგები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელზე სიმსუქნის ფონზე ვირთაგვებში. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელირებამ სიმსუქნის ფონზე ცხოველებში გამოიწვია ინსულინწარმოქმნელი აპარატის დათრგუნვის ნიშნების განვითარება – β -უჯრედების სხვადასხვა ხარისხის დისტროფია და დეგენერაცია. ჰიპერფუნქციის შედეგს წარმოადგენდა β -უჯრედების კვლამაც კი, დიაბეტური მდგომარეობის განვითარება. პანკრეისის კუნძულების გადანაწილებამ β -უჯრედების შემცველობის მიხედვით ხელი შეუწყო მცირე ზომის კუნძულების წილის გაზრდას, რასაც საკომპენსაციო ხასიათი ჰქონდა. ცხოველების მკურნალობა ლსე-ით სრულად ახდენს ნახშირწყლების ჭარბად შეღწევის ინსულინწარმოქმნელ აპარატზე ნეგატიური გავლენის პრევენციას: აუმჯობესებს β -უჯრედების მორფოლოგიურ მდგომარეობას, შესაბამისად – ამცირებს პანკრეისის მცირე ზომის კუნძულების წილს, საშუალო და დიდი ზომის კუნძულების წილს კი პრაქტიკულად აღადგენს «ინტაქტური კონტროლის» ჯგუფის დონემდე. შეღარების პრეპარატი მეტფორმინი დადებითად მოქმედებს პანკრეისის β -უჯრედების მორფოლოგიურ მდგომარეობაზე, მაგრამ ეს გავლენა, როგორც ჩანს, არაა საკმარისი კუნძულების ნორმალური პროცენტული განაწილების გაუმჯობესების ან აღდგენისათვის.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЗАЩИТЫ ПРАВ ЛИЦА, В ОТНОШЕНИИ КОТОРОГО ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНЫХ МЕР МЕДИЦИНСКОГО ХАРАКТЕРА ИЛИ РЕШАЕТСЯ ВОПРОС ОБ ИХ ПРИМЕНЕНИИ

¹Абламский С.Е., ¹Романюк В.В., ¹Симонович Д.В., ²Дрозд В.Г., ¹Устименко Е.С.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел, кафедра конституционного и международного права факультета №2; ²И Научно-исследовательский отдел научно-исследовательской лаборатории проблем правового и организационного обеспечения деятельности Министерства Государственного научно-исследовательского института МВД Украины, Украина

Приоритетной задачей уголовного производства, задекларированной в ст. 2 Уголовного процессуального кодекса Украины (далее - УПК Украины), является защита прав, свобод и законных интересов лица. Особую категорию составляют лица, которые совершили общественно опасное деяние, предусмотренное законом Украины об уголовной ответственности, в состоянии невменяемости или совершили уголовное преступление в состоянии вменяемости, но заболели психической болезнью до вынесения приговора. Такие лица находятся под особой заботой и защитой со стороны мирового сообщества, что требует постоянно совершенствования национального законодательства и приведения его в соответствие с международно-правовыми стандартами. В этом направлении в настоящее время международным сообществом выработан комплекс стандартов по защите прав и интересов лиц, имеющих психические недостатки. Поэтому, выполнение и соблюдение международных стандартов защиты прав психически больных лиц необходимо для создания национальных правовых систем, которые соответствуют международным стандартам в сфере защиты прав, свобод и законных интересов человека. Тем более, что за последние годы количество уголовных преступлений, совершенных лицами, в отношении которых предполагается применение принудительных мер медицинского характера, значительно увеличилось. Так, согласно статистическим данным Генеральной прокуратуры Украины, в 2015 г. в суд было направлено 946 ходатайств о применении принудительных мер медицинского характера; в 2016 г. – 866; в 2017 г. – 1110; в 2018 г. – 1070 [1].

Целью исследования является определение актуальных вопросов, касающихся защиты прав лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели и решения задач, а также научного обоснования результатов исследования использован комплекс общенаучных и специальных методов, применяемых в юридической науке. Сравнительно-правовой метод использовался в процессе анализа уголовного процессуального законодательства Украины, других стран и практики Европейского суда по правам человека (далее - ЕСПЧ). Системно-структурный метод позволил раскрыть порядок окончания досудебного расследования в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера. Формально-логический (догматический) метод положен в основу формирования понятийного аппарата в рамках предмета исследования. Статистический метод применялся в ходе обобщения и обработки статистических отчетов, материалов следственной и судебной практики.

Результаты и их обсуждение. Психическое расстройство является серьезным заболеванием, влияющим на мысли, чувства, настроение и поведение человека. Оно может включать депрессию, биполярное или паническое расстройство, шизоф-

рению, посттравматическое стрессовое расстройство, зависимое поведение. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, 25% населения, как развитых, так и развивающихся стран, имеют нарушения психического здоровья [15, с. 45]. Кроме того, существуют несоответствия между тем, как лица с психическими расстройствами видят сами себя, и как их видят другие. Это может привести к возникновению проблем в общении и социальных навыках, необходимых для межличностного контакта [16, с. 822].

Общей чертой лиц, страдающих психическим расстройством или инвалидностью, является то, что они могут страдать от постоянного или временного снижения умственных способностей. Таким образом, они чаще, чем другие усложняют, особенно под воздействием дополнительных стрессовых факторов, проведение допроса, задержания, судебного разбирательства. Лица, страдающие эмоциональными проблемами (депрессия, психоз или посттравматический стресс) и проблемами в поведении (аутизм, гиперактивное расстройство с дефицитом внимания) могут потерять способность полного осознания значимости и последствий судебного разбирательства. Некоторые из них могут испытывать трудности в понимании и при ответах на вопросы, поскольку имеют проблемы с запоминанием и обработкой информации. Хотя люди с психическими расстройствами, с одной стороны, способны давать правдивые показания, но с другой, они могут при определенных обстоятельствах, в частности не зная или не желая этого делать, предоставить ненадежную, вводящую в заблуждение или самообвиняющую информацию. При допросе такого лица всегда следует проявлять особую осторожность [17, с. 69, 72].

Законодательные гарантии обеспечения прав, свобод и законных интересов лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении.

Согласно ч. 2 ст. 10 УПК Украины, лица с умственными недостатками в ходе уголовного производства пользуются дополнительными гарантиями. Приведенное положение коррелирует с нормами ст. 93 Уголовного кодекса Украины, в которой предусмотрено, что к лицам, совершившим в состоянии невменяемости общественно опасные деяния, в состоянии ограниченной вменяемости преступления или совершившим преступление в состоянии вменяемости, но заболевшим психической болезнью до вынесения приговора или во время отбывания наказания, суд может применить принудительные меры медицинского характера. Это связано с тем, что такая категория лиц не является субъектом уголовного преступления и не может самостоятельно реализовать свои права и защитить законные интересы. С этой целью законодателем в главе 39 УПК Украины предусмотрена особая процессуальная форма осуществления уголовного производства в отношении этой категории лиц.

Институт применения принудительных мер медицин-

ского характера, на наш взгляд, представляет собой совокупность норм уголовного и уголовно-процессуального права, регламентирующего порядок применения к лицам, совершившим в состоянии невменяемости общественно опасные деяния, в состоянии ограниченной вменяемости преступления или совершивших преступление в состоянии вменяемости, однако заболевшими психической болезнью до вынесения приговора или во время отбывания наказания, принудительных мер медицинского характера, предусмотренных уголовным законодательством.

Анализ главы 39 УПК Украины свидетельствует, что досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера предусматривает ряд особенностей, к которым относятся: 1) установление оснований для его проведения; 2) порядок его проведения относительно ограниченно вменяемых лиц; 3) обстоятельства, подлежащие установлению; 4) особое процессуальное положение участников, которые в нем участвуют; 5) особенности применения мер пресечения; 6) обязательное участие защитника; 7) обязательное проведение психиатрической экспертизы; 8) особенности итогового документа, который составляет следователь или прокурор по завершению досудебного расследования. Конечно, детально исследовать все приведенные особенности в рамках данной статьи не представляется возможным, поскольку она ограничена определенным объемом, поэтому мы остановимся на наиболее актуальных вопросах защиты прав лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении.

Согласно ч. 2 ст. 503 УПК Украины, если в ходе досудебного расследования будут установлены основания для осуществления уголовного производства по применению принудительных мер медицинского характера, следователь, прокурор выносит постановление об изменении порядка досудебного расследования и продолжает его согласно правилам, предусмотренным главой 39 УПК Украины, т.е. юридическим фактом изменения порядка досудебного расследования является установление определенных оснований, предусмотренных в ч. 1 ст. 503 УПК Украины, установление которых осуществляется путем проведения психиатрической экспертизы. Поэтому, следователь, прокурор сначала должны обратиться к следственному судье с ходатайством о привлечении эксперта для проведения психиатрической экспертизы и, уже после ее проведения, в случае установления обстоятельств о совершении общественно опасного деяния в состоянии невменяемости, выносит постановление об изменении порядка досудебного расследования.

На практике может сложиться ситуация, когда после начала досудебного расследования у следователя, прокурора возникнут сомнения относительно вменяемости лица. В таких случаях им необходимо в кратчайшие сроки решить вопрос относительно психического состояния лица, поскольку это связано с обеспечением права на его защиту, применением к нему соответствующей меры пресечения, а также порядком осуществления уголовного производства в целом. В связи с этим, досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера условно можно разделить на три этапа. Первый берет свое начало с момента внесения сведений в Единый реестр досудебных расследований до появления у следователя, прокурора сомнений о вменяемости лица - с этого времени обеспечивается обязательное участие

защитника (п. 5 ч. 1 ст. 52 УПК Украины). Второй этап - с момента возникновения сомнений относительно вменяемости лица до установления оснований для осуществления уголовного производства по применению принудительных мер медицинского характера, определенных в ч. 1 ст. 503 УПК Украины. Третий - с момента установления оснований и до завершения досудебного расследования - закрытие уголовного производства или составления ходатайства о применении принудительных мер медицинского характера.

Следует отметить, что непосредственно с момента установления оснований, определенных в ч. 1 ст. 503 УПК Украины (третий этап), следователь, прокурор обязан вынести постановление об изменении порядка досудебного расследования, и продолжить его согласно правилам, предусмотренным главой 39 УПК Украины.

Следует обратить внимание, что в практической деятельности может возникнуть вопрос, какие материалы должны подтвердить сомнения следователя, прокурора о вменяемости лица и нужно ли такое подтверждение. Исходя из требований п. 6 ч. 2 ст. 52 УПК Украины, считаем, что такое подтверждение является необходимым. Основаниями для сомнений о вменяемости лица является наличие соответствующего медицинского документа (еще не заключения эксперта) или поведение лица при осуществлении уголовного производства. Медицинскими документами, которые могут свидетельствовать о наличии у лица расстройства психической деятельности или психического заболевания, являются: медицинская карта или выписка из медицинской карты стационарного или амбулаторного больного, в том числе о пребывании под диспансерным наблюдением у врача-психиатра; консультативное заключение специалиста; контрольная карта диспансерного наблюдения за больным, имеющего расстройство психики, в том числе вследствие употребления психоактивных веществ; статистическая карта выбывшего из психиатрического (наркологического) диспансера; акт психиатрического освидетельствования лица, находившегося на принудительном лечении; акт амбулаторной или стационарной судебно-психиатрической экспертизы; медицинская справка о прохождении обязательных предварительных и периодических психиатрических осмотров [2, с. 29].

В этом контексте следует обратить внимание на практику ЕСПЧ по вопросам определения условий, при отсутствии которых лицо не может считаться больным. Так, в решении по делу «Анатолий Руденко против Украины» от 17.04.2014 г. указано, что лицо не может считаться психически больным, и лишено свободы, если не соблюдены три минимальные условия, а именно: во-первых, объективная медицинская экспертиза должна достоверно показать, что лицо является психически больным; во-вторых, психическое расстройство должно быть таким, что обуславливает принудительное содержание лица в психиатрической больнице; в-третьих, необходимость дальнейшего содержания в психиатрической больнице зависит от устойчивости такого заболевания [7].

Согласно п. 19 ч. 1 ст. 3 УПК Украины, лицо, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении отнесено к стороне защиты и пользуется правами подозреваемого, обвиняемого, которые реализуются через его законного представителя или защитника. Из анализа положений п. 5 ч. 2 ст. 52 и ст. 507 УПК Украины предусматривается, что участие защитника в уголовном производстве по

применению принудительных мер медицинского характера является обязательным и, безусловно, является одной из гарантий защиты прав и законных интересов психически больного человека, поэтому не привлечение защитника является нарушением права на защиту, что подтверждено судебной практикой. Например, в постановлении Коллегии судей судебной палаты по уголовным делам Высшего специализированного суда Украины по рассмотрению гражданских и уголовных дел от 15.03.2016 г. установлено, что, как следует из материалов уголовного производства, обвиняемый находился на стационарном лечении, в частности с диагнозом: «Расстройства психики и поведения вследствие употребления алкоголя и каннабиса (конопли) с вредными последствиями. Суицидальная попытка». Кроме того, обвиняемый находился на диспансерном наркологическом учете с диагнозом: «Расстройства психики и поведения вследствие употребления алкоголя», а согласно заключению амбулаторной судебно-наркологической экспертизы - выявляет признаки хронического алкоголизма IV степени и признаки наркомании вследствие употребления каннабиса. Требуется лечения и принудительное лечение не противопоказано. Однако, несмотря на наличие достаточных оснований для назначения судебной психиатрической экспертизы с целью выяснения состояния психического здоровья обвиняемого и степени его опасности для себя или окружающих, местный суд рассмотрел уголовное производство, не обеспечив при этом объективности его рассмотрения, и без соблюдения принципа обеспечения права на защиту. Апелляционный суд также не обратил внимания на эти нарушения и более того рассмотрел уголовное производство в отсутствие защитника и осужденного, который, к тому же, не был уведомлен о времени и месте апелляционного рассмотрения его жалобы [14]. Как видим, в данной ситуации ни органом досудебного расследования, ни судами первой и апелляционной инстанций не было привлечено защитника, как того требует закон, и не назначена психиатрическая экспертиза, что является безусловным нарушением прав на защиту.

С точки зрения защиты прав указанной категории лиц важное значение имеет участие законного представителя. Основным аспектом в данном вопросе является определение содержания деятельности законного представителя, ведь действующее законодательство четко не определяет, какую именно функцию он выполняет, однако относит его к участникам уголовного судопроизводства со стороны защиты (п. 19 ч. 1 ст. 3 УПК Украины). Вместе с тем законный представитель имеет определенные отличия от защитника, поскольку он, как правило, хорошо знает лицо, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении. Законный представитель привлекается с целью защиты интересов лица не по долгу службы, как адвокат, а в силу морально-этических аспектов. При этом следует отметить, что, в отличие от обязательного участия защитника, в главе 39 УПК Украины не предусмотрено обязательное участие законного представителя. В то же время, согласно ч. 1 ст. 44 УПК Украины, законный представитель привлекается, если лицо признано в установленном законом порядке недееспособным или ограниченно дееспособным. Однако, не всегда невменяемое лицо может быть признано недееспособным или ограниченно дееспособным. В таком случае на практике могут возникнуть недоразумения или даже злоупотребления при привлечении законного представителя

в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера, ведь законодатель не требует обязательного участия последнего. Поэтому, на наш взгляд, положения ч. 1 ст. 507 УПК Украины уместно изложить в следующей редакции: «В уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера участие защитника и законного представителя является обязательным».

Наряду с предложенными выше изменениями также считаем целесообразным усовершенствовать положения ст. 44 УПК Украины. На наш взгляд, положения этой статьи должны касаться общего порядка регулирования процессуального института законного представительства. С этой целью предлагаем изложить ее в следующей редакции: «Статья 44. Законное представительство. 1. Если лицо является несовершеннолетним или признано в установленном законом порядке недееспособным или ограниченно дееспособным, либо в отношении него предусматривается применение принудительных мер медицинского характера, в уголовное производство привлекается его законный представитель».

Следует отметить, что одной из гарантий защиты прав и свобод лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении, является избрание специальных мер пресечения, определенных в ст. 508 УПК Украины. К ним относятся: 1) передача на попечение опекунам, близким родственникам или членам семьи с обязательным врачебным наблюдением; 2) помещение в учреждение по оказанию психиатрической помощи в условиях, исключающих его опасное поведение. Применение этих мер пресечения возможно при наличии следующих условий: во-первых, при поступлении заключения психиатрической экспертизы, из которого усматривается наличие у лица расстройства психической деятельности или психической болезни; во-вторых, при вынесении следователем, прокурором постановления об изменении порядка досудебного расследования.

Передача опекунам, близким родственникам или членам семьи с условием обязательного наблюдения врачом возможна только с их согласия. При этом, следовательно, прокурору необходимо собрать информацию о лице, которому будет вверяться на попечение лицо с признаками психического заболевания: установить возможность постоянного контроля за поведением лица, совершившего общественно опасное деяние, с тем, чтобы предотвратить возможность совершения другого уголовно наказуемого деяния. Обязательным условием применения данного вида меры пресечения является врачебный контроль, который фактически состоит в предоставлении амбулаторной психиатрической помощи, суть которой определена в ст. 12 Закона Украины «О психиатрической помощи» [5]. Данная мера пресечения является более мягкой, нежели помещение лица в психиатрическое учреждение. С.Н. Сенченко отмечает, что в постановлении суда о применении этого вида меры пресечения необходимо конкретизировать основные моменты соответствующего врачебного наблюдения, срока, количества и частоты врачебных осмотров [8, с. 108].

При помещении лица в психиатрическое учреждение в условиях, исключающих его опасное поведение, следует учитывать, что лицо, страдающее психическим расстройством, может быть госпитализировано в психиатрическое учреждение без его согласия или без согласия его законного представителя, только в том случае его обследование или лечение возможны в условиях стационара, и при установ-

лении у последнего тяжелого психического расстройства, вследствие чего он совершает или проявляет реальные намерения совершить действия, составляющие непосредственную опасность для него самого или окружающих, или неспособно самостоятельно удовлетворять свои основные жизненные потребности на уровне, обеспечивающем его жизнедеятельность (ст. 14 Закона Украины «О психиатрической помощи»). Пунктом 6 ч. 1 ст. 184 УПК Украины предусматривается, что прокурор в ходатайстве о применении мер пресечения в виде помещения лица в психиатрическое учреждение обязан обосновать невозможность применения другого, более мягкого вида меры пресечения.

Однако следует обратить внимание, что в статье не предусмотрен вопрос об установлении срока, в течении которого можно применять меру пресечения в виде помещения лица в психиатрическое учреждение в условиях, исключающих ее опасное поведение. Для устранения этого пробела предлагаем статью 508 УПК Украины дополнить частью 4 следующего содержания: «4. Помещение лица в психиатрическое учреждение в условиях, исключающих его опасное поведение, применяется в пределах сроков, установленных ст. 197 настоящего Кодекса».

Еще одним значимым аспектом является определение круга участников уголовного судопроизводства, в отношении которых возможно составление ходатайства о применении принудительных мер медицинского характера. Учитывая положения ч. 3 ст. 503 УПК Украины, ими являются: 1) лицо, совершившее общественно опасное деяние, предусмотренное законом Украины об уголовной ответственности, в состоянии невменяемости; 2) лицо, совершившее уголовное преступление в состоянии вменяемости, но заболевшее психической болезнью до вынесения приговора.

Не ставя перед собой отдельной задачи по определению статуса такого участника уголовного судопроизводства, следует отметить, что вопрос определения сущности «невменяемости» неоднократно выступал предметом полемики среди ученых. Для объяснения этого понятия следует обратиться к положениям ч. 2 ст. 19 УК Украины, где установлено, что пребывание лица в состоянии невменяемости означает, что оно не осознает свои действия (бездействия) либо не в состоянии руководить ими вследствие хронического психического заболевания, временного расстройства психической деятельности, слабоумия или иного болезненного состояния психики.

При определении участника уголовного производства, в отношении которого возможно составление такого ходатайства, необходимо принимать во внимание особенности окончания досудебного расследования в отношении ограниченно вменяемого лица. В данном случае следует учесть положения ч. 2 ст. 504 УПК Украины, где установлено, что досудебное расследование в отношении лиц, подозреваемых в совершении уголовного преступления в состоянии ограниченной вменяемости, осуществляется следователем по общим правилам, предусмотренным УПК Украины. В итоге становится ясно, что в случае осуществления досудебного расследования в отношении ограниченно вменяемых лиц по его результатам составляется обвинительный акт, а не ходатайство о применении принудительных мер медицинского характера.

В данном контексте следует обратиться к позиции А.А. Торбаса [9], который указывает, что в обвинительном акте должно быть отмечено, что лицо на момент совершения правонарушения не могло руководить своими действиями, факт чего должен подтверждаться соответствующими

доказательствами. Без указания этих сведений досудебное расследование может быть признано неполным, что является существенным нарушением требований УПК и может стать причиной принятия оправдательного приговора, который не будет соответствовать подлинным обстоятельствам уголовного правонарушения [9, с. 134].

С учетом изложенного следует подчеркнуть, что во время окончания досудебного расследования относительно ограниченно вменяемого лица следователь, прокурор должен в обвинительном акте указать дополнительные элементы, присущие ходатайству о применении принудительных мер медицинского характера. В частности, это касается результатов психиатрической экспертизы, в ходе которой установлено, что лицо в связи с наличием у него психического расстройства не было способно в полной мере осознавать свои действия/бездействие и/или руководить ими, т.е. совершило преступление в состоянии ограниченной вменяемости. Указание в обвинительном акте сведений об ограниченной вменяемости лица является обязательным, поскольку, согласно ч. 2 ст. 20 УК Украины, признание лица ограниченно вменяемым учитывается судом при назначении наказания и может служить основанием для применения принудительных мер медицинского характера.

Для определения содержания ходатайства о применении принудительных мер медицинского характера необходимо принимать во внимание положения ч. 2 ст. 292 УПК Украины, где установлено, что данное решение должно соответствовать требованиям ст. 291 УПК Украины, а также содержать: 1) информацию о виде принудительной меры медицинского характера; 2) позицию относительно возможности обеспечения участия лица в ходе судебного производства по состоянию здоровья.

Как считают некоторые ученые, в ходатайстве о применении принудительных мер медицинского характера, кроме сведений, предусмотренных ч. 2 ст. 291 УПК, необходимо указывать: а) доказательства, подтверждающие совершение общественно опасного деяния или уголовного правонарушения конкретным лицом; б) необходимость применения к лицу принудительных мер медицинского характера; в) обоснование возможности обеспечения участия лица во время судебного разбирательства по состоянию здоровья; г) информацию о предлагаемом к применению виде принудительной меры медицинского характера [3, с. 317]. Однако следует выразить определенные предостережения по поводу приведенной позиции. Так, сведения о доказательствах, подтверждающих совершение общественно опасного деяния либо уголовного правонарушения конкретным лицом, не должны указываться в ходатайстве о применении принудительных мер медицинского характера, так как в соответствии с требованиями УПК Украины в заключительном процессуальном документе, в том числе и в ходатайстве о применении принудительных мер медицинского характера, не указывается перечень доказательств, подтверждающих совершение лицом уголовного правонарушения или общественно опасного деяния.

Суммируя вышеуказанное, следует подчеркнуть, что кроме сведений, содержащихся в обвинительном акте, в ходатайстве, прежде всего, необходимо указывать информацию о предлагаемом к применению виде принудительной меры медицинского характера. В соответствии со ст. 94 УПК Украины, в отношении лица, имеющего расстройство психики, суд может применить следующие виды принудительных мер медицинского характера: 1) оказание амбулаторной

психиатрической помощи в принудительном порядке; 2) госпитализация в психиатрическое учреждение с обычным наблюдением; 3) госпитализация в психиатрическое учреждение с усиленным наблюдением; 4) госпитализация в психиатрическое учреждение со строгим наблюдением.

Необходимо обратить внимание на наименование процессуального документа, которым завершается досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера. На сегодняшний день такой документ называется «ходатайство», т.е. процессуальный документ, которым инициируется вопрос об осуществлении процессуальных действий или о принятии следственным судьей решения. Таким образом, определено, что в случае обращения в суд с обвинительным актом досудебное расследование завершается принятием решения, а в случае обращения в суд с ходатайством о применении принудительных мер медицинского характера – инициирование перед судом вопроса о применении соответствующих мер. Однако предполагаем, что независимо от формы окончания досудебного расследования, оно должно быть завершено принятием именно процессуального решения. Согласно ч. 3 ст. 110 УПК Украины, решение следователя, прокурора принимается в форме постановления. Вместе с тем досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера завершается обращением в суд с соответствующим ходатайством, что, по нашему убеждению, не соответствует сущности процессуального оформления окончания досудебного расследования. Положения ст. 283 УПК Украины обязывают прокурора после уведомления лица о подозрении произвести «действие», а не «принять решение».

Следует обратить внимание, что, согласно п. 1 ч. 1 ст. 560 Модельного УПК государств СНГ, по окончании уголовного производства следователь выносит постановление о направлении дела в суд для применения принудительных мер медицинского характера [4]. Анализ положений УПК отдельных государств СНГ приводит к выводу, что досудебное расследование в рассматриваемой форме заканчивается вынесением именно постановления. Согласно п. 2 ч. 1 ст. 444 УПК Республики Беларусь – постановление о передаче уголовного дела прокурору для направления в суд после установления оснований для применения принудительных мер безопасности и лечения к лицу, совершившему общественно опасное деяние, предусмотренное уголовным законом, [12], ч. 1 ст. 398 УПК Литовской Республики [11], а также п. 2 ч. 1 ст. 518 УПК Республики Казахстан – постановление о направлении дела в суд для решения вопроса о применении принудительных мер медицинского характера [13], п. 2 ч. 1 ст. 409 УПК Кыргызской Республики – постановление о направлении в суд дела о применении принудительных мер медицинского характера [10]. Анализ уголовного процессуального законодательства некоторых зарубежных государств свидетельствует о том, что в аналогичной ситуации при окончании досудебного расследования уполномоченное лицо принимает решение в форме постановления.

С учетом вышеизложенного считаем, что досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского или воспитательного характера должно оканчиваться принятием процессуального решения, в частности постановления и направлением его в суд. В связи с этим предлагаем уточнить положения ст. 292 УПК Украины. С этой целью следует, во-первых, изменить название процессуального документа, которым

завершается досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского либо воспитательного характера на постановление о разрешении судом вопроса о применении принудительных мер медицинского либо воспитательного характера; во-вторых, определить содержание этого постановления не путем отсылания к требованиям ст. 291 УПК Украины, а с четким указанием перечня сведений, которые должны содержаться в таком постановлении.

Более усложненный по форме и содержанию является защита прав несовершеннолетних, в отношении которых предполагается применение как принудительных мер медицинского та и воспитательного характера или решается вопрос об их применении.

Сложность такого уголовного судопроизводства состоит в понимании его основной задачи, которая заключается в необходимости решения первоочередности действий: сначала «лечить», а затем «воспитывать» ребенка или наоборот. Новый УПК Украины 2012 г., несмотря на его гармонизацию с европейским правом, не решает эту проблему.

Детский и подростковый психиатр Линда Шмидт в своем докладе на тему «Психическое здоровье детей: мой взгляд на США и на мир в целом» коснулась таких важных вопросов, как уровень заболеваемости психическими расстройствами. К примеру, согласно официальных данных, 20% детей и 10% взрослых в мире страдают психическими расстройствами. По распространенности психических расстройств среди детей и подростков, на молодежь приходится 8,9% случаев от общего количества лиц молодого возраста во всем мире [6, с. 5]. В подростковом возрасте и в первые годы взрослой жизни происходит много различных социальных изменений (депрессия, «переходной подростковый возраст», и др.), следствием которых, кроме прочего, может быть развитие психических заболеваний, приводящим к депрессиям, употреблению алкоголя и наркотиков, самоубийств. К сожалению, в Украине отсутствует статистика по количеству детей с психофизическими недостатками.

Действующее уголовное процессуальное законодательство как Украины (ст. 484 УПК), так и Грузии (ст. 316 УПК), учитывая общепринятые международно-правовые нормы, касающиеся отправления правосудия в отношении несовершеннолетних, исходит из необходимости максимальной защиты прав и интересов несовершеннолетних.

Мы считаем, что в ходе уголовного производства в отношении несовершеннолетних особое внимание следует уделить выявлению психических расстройств и их влияние на поведение несовершеннолетнего. На практике существуют такие негативные тенденции, как позднее выявление психофизических недостатков у несовершеннолетних, несвоевременное назначение комплексной психолого-психиатрической и психологической экспертизы и т. д.

Таким образом, грамотное и своевременное назначение экспертизы в уголовном производстве в отношении несовершеннолетних с психическими недостатками, а также полная и достоверная оценка заключения эксперта, являются дополнителными гарантиями, которые обеспечивают учет возрастных и индивидуальных психологических особенностей данной категории несовершеннолетних правонарушителей, что в конечном итоге способствует определению оснований для применения принудительных мер медицинского характера.

Выводы. С учетом проведенного исследования, можно сделать следующие обобщающие выводы. Во-первых, уо-

ловное производство по применению принудительных мер медицинского характера следует рассматривать как дифференциацию процессуальной формы, которая направлена на усложнение процедуры досудебного расследования и судебного производства с целью создания системы дополнительных гарантий прав и законных интересов лица, которое вследствие психических недостатков не может должным образом реализовать свои права. Во-вторых, принудительные меры медицинского характера представляют собой комплексный уголовный и уголовный процессуальный институт, изучение которого может быть эффективным на границе нескольких наук, а именно уголовного права, уголовного процесса и судебной экспертологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генеральна прокуратура України [сайт] : статистична інформація. URL: <http://www.gp.gov.ua/ua/statinfo.html>.
2. Кириченко С. І. Кириченко В. Л. Дії захисника у кримінальному провадженні щодо застосування примусових заходів медичного характеру : методичні рекомендації. URL: https://www.legalaid.gov.ua/images/Library/MP_pznmh3.pdf.
3. Кримінальний кодекс України : наук.-практ. комент. : у 2 т. Т. 1. Загальна частина / [Ю.В. Баулін, В.І. Борисов, В.І. Тютюгін та ін.] ; за заг. ред. В.Я. Тація, В.І. Борисова, В.І. Тютюгіна. [5-те вид., допов.]. Харків : Право, 2013. 376 с.
4. Модельный Уголовно-процессуальный Кодекс для государств – участников Содружества Независимых Государств: принят постанов. Межпарламентской Ассамблеи государств – участников Содружества Независимых Государств от 17 февраля 1996 г. Гарант : информационно-правовое обеспечение: [сайт]. URL: <http://base.garant.ru/2566935/>.
5. Про психіатричну допомогу: Закон України від 22.02.2000 р. № 1489-III. Відомості Верховної Ради України. 2000. №19. Ст. 143.
6. Психічне здоров'я дітей та підлітків. Журнал «НейроNEWS». 2016. № 8 (82). С. 5-9.
7. Рішення Європейського суду з прав людини у справі «Анатолій Руденко проти України» від 17.04.2014 р. Верховна Рада України : [сайт]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_a10.
8. Сенченко Н. М. Кримінальне провадження щодо застосування примусових заходів медичного характеру: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.09. К., 2013. 200 с.
9. Торбас О.О. Загальна характеристика застосування примусових заходів медичного характеру за чинним КПК України. Науковий вісник Міжнародного гуманітарного університету. Серія: Юриспруденція. 2013; 6–2.Т.2:133–135.
10. Уголовно-процессуальный кодекс Кыргызской Республики: Закон Кыргызской Республики от 30 июня 1999 г. №62. Министерство юстиции Кыргызской Республики : [сайт]. URL: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/9/190?cl=ru-ru>.
11. Уголовно-процессуальный кодекс Литовской Республики: Закон о принятии, утверждении и вступлении в силу Уголовно-процессуального кодекса Литовской Республики от 14 марта 2002 г. № IX-785. URL: [http://pravo.org.ua/files/_\(2\).pdf](http://pravo.org.ua/files/_(2).pdf).
12. Уголовно-процессуальный кодекс Республики Беларусь: Закон Республики Беларусь от 16 июля 1999 г. № 295-3; с изм. и доп. по сост. на 18 июля 2017 г. Кодексы Республики Беларусь: [сайт]. URL: <http://kodeksy.by/ugolovno-processualnyy-koдекс>.

13. Уголовно-процессуальный кодекс Республики Казахстан: Закон Республики Казахстан от 4 июля 2014 г. №231-V; с изм. и доп. по сост. на 11 июля 2017 г. ЮРИСТ - тексты нормативных правовых актов, нормативно - технической документации, комментарии к законодательству Республики Казахстан : [сайт]. URL: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31575852.

14. Ухвала Колегії суддів судової палати у кримінальних справах Вищого спеціалізованого суду України з розгляду цивільних і кримінальних справ від 15.03.2016 р. / Єдиний реєстр судових рішень. URL: <http://www.reyestr.court.gov.ua/Review/56614866>.

15. Abolfotouh, M.A., Almutairi, A.F., Almutairi, Z.c, Salam, M., Alhashem, A., Adlan, A.A., Modayfer, O. Attitudes toward mental illness, mentally ill persons, and help-seeking among the Saudi public and sociodemographic correlates Psychology Research and Behavior Management. Volume 12, 2019, pp. 45-54.

16. Francis, J.L., Penn, D.L. The relationship between insight and social skill in persons with severe mental illness (2001). Journal of Nervous and Mental Disease 189(12): 822-829.

17. Verbeke, P., Vermeulen, G., Meysman, M., & Vander Beken, T. (2015). Protecting the fair trial rights of mentally disordered defendants in criminal proceedings: Exploring the need for further EU action. International Journal of Law and Psychiatry, 41, 67–75.

SUMMARY

THE RELEVANT ISSUES ON PROTECTING THE RIGHTS OF A PERSON IN RESPECT OF WHOM THE USE OF COMPULSORY MEASURES OF A MEDICAL CHARACTER IS INTENDED OR THEIR APPLICATION IS CONSIDERED

¹Ablamskiy S., ¹Romaniuk V., ¹Simonovych D., ²Drozd V., ¹Ustymenko O.

¹Kharkiv National University of Internal Affairs, Department of Criminal Procedure and Organization of Pre-Trial Investigation, Faculty №1; ²II Scientific and Research Department of the Scientific and Research Laboratory of Issues of Legal and Organizational Support of the Activities of the Ministry of the State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine

The aim of this manuscript is to identify the current issues relating to protecting the rights of a person in respect of whom the use of compulsory measures of a medical character is intended or their application is considered.

The complex of general scientific and special methods of legal science was used to achieve the goal of the study, solve the problems and prove the results of the research. The comparative legal method was used for analyzing the criminal procedural legislation of Ukraine, other countries and the practice of the European Court of Human Rights. The systematic structural method gave an opportunity to describe an order of closing a pre-trial investigation in criminal proceedings for the application of compulsory measures of a medical character. The formal logical (dogmatic) method lies at the basis of the definitions' formation in the framework of the research's subject. The statistical method was used for summarizing and working on the statistical reports, materials of investigative and judicial practice.

Special attention to this issue is due to the fact that there exists a separate category of people committed a socially harmful act, stipulated by the Ukrainian law on criminal responsibility, who were found legally insane, or committed a criminal offense in a state of sanity, but have caught a mental illness before sentencing.

According to this fact, there are additional guarantees for the protection of the rights of such persons in the Chapter 39 of the Criminal Procedural Code of Ukraine, which are fully consistent with the international legal standards.

Due to the conducted research, it has been proposed the following: firstly, to provide for mandatory participation of the legal representative of the person in respect of whom the use of compulsory measures of a medical character is intended or their application is considered at the legislative level; secondly, to change the name of the procedural document, which completes the pre-trial investigation in the criminal proceedings on the application of compulsory medical measures to the decision allowing the court to resolve the issue of the application of compulsory measures of a medical character; thirdly, to determine the content of this resolution by clearly specifying the list of information that should be contained in such resolution.

Keywords: mentally ill persons, pre-trial investigation, criminal proceedings on compulsory medical measures application, defender, legal representative, special preventive measures.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЗАЩИТЫ ПРАВ ЛИЦА, В ОТНОШЕНИИ КОТОРОГО ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНЫХ МЕР МЕДИЦИНСКОГО ХАРАКТЕРА ИЛИ РЕШАЕТСЯ ВОПРОС ОБ ИХ ПРИМЕНЕНИИ

¹Абламский С.Е., ¹Романюк В.В., ¹Симонович Д.В., ²Дрозд В.Г., ¹Устименко Е.С.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел, кафедра конституционного и международного права факультета №2; ²II Научно-исследовательский отдел научно-исследовательской лаборатории проблем правового и организационного обеспечения деятельности Министерства Государственного научно-исследовательского института МВД Украины, Украина

Целью исследования является определение актуальных вопросов, касающихся защиты прав лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении.

Для достижения поставленной цели и решения задач, а также научного обоснования результатов исследования использован комплекс общенаучных и специальных методов, применяемых в юридической науке. Сравнительно-правовой метод использовался в процессе анализа уголовного процессуального законодательства Украины, других стран и практики Европейского суда по правам человека. Системно-структурный метод дал возможность раскрыть порядок окончания досудебного расследования в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера. Формально-логический

(догматический) метод положен в основу формирования понятийного аппарата в рамках предмета исследования. Статистический метод применялся в ходе обобщения и обработки статистических отчетов, материалов следственной и судебной практики.

Опираясь на данные проведенного исследования предложено: во-первых, на законодательном уровне четко предусмотреть обязательное участие законного представителя лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении; во-вторых, изменить название процессуального документа, которым завершается досудебное расследование в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера на постановление о разрешении судом вопроса о применении принудительных мер медицинского характера; в-третьих, определить содержание этого постановления путем четкого указания перечня сведений, которые должны содержаться в таком постановлении.

რეზიუმე

ადამიანთა უფლებების დაცვის აქტუალური საკითხები, რომელთა მიმართ ივარაუდება სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების გატარება, ან განიხილება მათი გამოყენების საკითხი

¹ს.აბლამსკი, ¹ვ.რომანიუკი, ¹დ.სიმონოვიჩი, ²ვ.დროზდი, ¹ე.უსტიმენკო

¹ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი, №1 ფაკულტეტის სისხლის სამართლის პროცესის და სასამართლომდელი გამოძიების ორგანიზების კათედრა; ²სამართლებრივი და ორგანიზაციული უზრუნველყოფის სამეცნიერო-კვლევითი ლაბორატორიის სამეცნიერო-კვლევითი განყოფილება, უკრაინის შინაგან საქმეთა სამინისტროს სახელმწიფო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აქტუალური საკითხების განსაზღვრა იმ ადამიანთა უფლებების დაცვის შესახებ, რომელთა მიმართ ივარაუდება სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების გატარება, ან განიხილება მათი გამოყენების საკითხი.

დასახული მიზნის მისაღწევად და ამოცანების გადასაჭრელად, ასევე, კვლევის შედეგების სამეცნიერო დასაბუთებისათვის გამოყენებულია იურიდიულ მეცნიერებაში დანერგილი ზოგადსამეცნიერო და სპეციალური მეთოდები. შედარებით-სამართლებრივი მეთოდი გამოყენებულია უკრაინის, სხვა ქვეყნებისა და ევროპის სასამართლოს პრაქტიკის სისხლის სამართლის პროცესუალური კანონმდებლობის ანალიზისათვის ადამიანთა უფლებების საკითხებზე. სისტემურ-სტრუქტურულმა მეთოდმა განსაზღვრა სასამართლომდელი გამოძიების დასრულების თანმიმდევრობის გარკვევა სისხლის სამართლის წარმოებაში სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების გამოყენების დროს. ფორმალურ-ლოგიკური (დოგმატური) მეთოდი საფუძვლად დაედო განმარტებითი აპარატის ფორმირებას კვლევის საგნის ფარგლებში. სტატისტიკური მეთოდი გამოყენებულია სტატისტიკური ანგარიშების, გამოძიების მასალებისა და სასამართლო პრაქტიკის განზოგადებისა და დამუშავებისათვის.

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შემოთავაზებულია: 1. საკანონმდებლო დონეზე მკაფიოდ დადგინდეს იმ ადამიანის წარმომადგენლის აუცილებელი მონაწილეობა, ვის მიმართაც ივარაუდება სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების გატარება, ან განიხილება მათი გამოყენების საკითხი; 2. შეიცვალოს პროცესუალური დოკუმენტის სახ-

ელწოდება, რომლითაც სისხლის სამართლის წარმოებაში ხორციელდება სასამართლომდელი გამოძიება სასამართლოს დადგენილების მისაღებად სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების გატარების შესახებ; 3. ამ დადგენილების შინაარსი განისაზღვროს იმ ცნობების მკაფიო ჩამონათვალის მითითებით, რომელსაც ასეთი დადგენილება უნდა შეიცავდეს.

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУДЕБНОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В УГОЛОВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ УКРАИНЫ

Степанюк Р.Л., Щербаковский М.Г., Кикинчук В.В., Лапта С.П., Гусева В.А.

Харьковский национальный университет внутренних дел, Харьков, Украина

В современном мире арсенал используемых в судопроизводстве методов естественных и технических наук непрерывно пополняется. Все большее распространение в практике противодействия преступности приобретают технологии молекулярной генетики. Разработка нового вида исследования – ДНК-анализа биологических следов человека – является одним из наиболее весомых научных достижений последних десятилетий XX века в области криминалистики и судебной медицины.

Методы судебного исследования ДНК постоянно совершенствуются и активно применяются в уголовном судопроизводстве многих стран мира. Базы данных ДНК считаются эффективным инструментом, используемым в противодействии преступности [19, с. 851; 18, с. 275], а ДНК-анализ биологического материала при производстве судебной экспертизы является наиболее востребованным методом идентификации личности. Согласно оценке американских ученых, он является инструментом более высокой степени надежности и актуальности, чем любой иной метод судебной экспертизы [21, с. 41]. Таким образом, молекулярно-генетические исследования играют особую роль в доказывании по уголовным делам, поскольку позволяют с высокой точностью установить принадлежность биологического следа определенному лицу.

Основой молекулярно-генетической индивидуализации являются два основополагающих научно доказанных факта: а) индивидуальная генетическая уникальность (набор всех генов) каждого организма; б) генетическая идентичность всех клеток и тканей одного организма [3, с. 1089]. Индивидуализирующие признаки, определяемые на уровне ДНК, характеризуются почти абсолютной устойчивостью, т.е. сохраняются в организме человека неизменными на протяжении всей жизни и проявляются в его биологических следах – крови, наслоениях слюны, отделившихся волосах, частичках кожи, костей). Поэтому идентификационная значимость генетических признаков чрезвычайно высока.

Использование молекулярно-генетической экспертизы преломляется через призму решения специфических задач,

характерных для разного вида судопроизводства. В зависимости от особенностей объектов идентификации молекулярно-генетический анализ претерпевает существенную трансформацию и преобразуется в специальные судебно-экспертные методики. Современная судебная и следственная практика свидетельствует, что благодаря указанным технологиям раскрываются тысячи преступлений, включая преступления прошлых лет, которые не удалось раскрыть никакими другими методами. Таким образом, ДНК-анализ – весьма эффективный метод судебно-экспертного исследования, поскольку ДНК – уникальная индивидуальная характеристика человека, его организм генетически постоянен, молекулы ДНК относительно стабильны, разработаны чувствительные методики исследования разнообразных биологических следов.

Внедрение молекулярно-генетической экспертизы в практику деятельности правоохранительных органов Украины началось в 90-х годах прошлого века [2, с. 179], однако эффективность ее применения по сей день серьезному научному анализу не подвергалась.

С целью восполнения данного пробела и разработки рекомендаций по дальнейшему совершенствованию этого направления представляется целесообразным оценить современный уровень применения технологий молекулярной генетики в судебно-экспертной практике и использования результатов анализа ДНК для решения задач уголовного судопроизводства в Украине.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проведен юридический анализ нормативно-правовых актов, регулирующих уголовно-процессуальную и судебно-экспертную деятельность в Украине, с позиции выявления правовых проблем использования молекулярно-генетической экспертизы в уголовном судопроизводстве. Оценка доказательственного значения выводов молекулярно-генетических экспертиз в уголовном судопроизводстве проведена путем изучения 568 приговоров, вынесенных судами Украины в 2014-2018 годах по уголовным делам об умышленных убийствах (250), разбоях (250), автотранспортных про-

исшествиях (68), при расследовании которых назначались указанные экспертизы. Проведено обобщение приговоров с точки зрения решения экспертами задачи по установлению индивидуального генетического профиля человека в представленных объектах, доказательственного значения полученных результатов, ценности выводов экспертов для установления судом виновности или невиновности подсудимого. Для выявления организационных и методических проблем экспертного исследования следов биологического происхождения проанализированы заключения 123 молекулярно-генетических экспертиз, проведенных в 2018 году в лаборатории биологических исследований Харьковского научно-исследовательского экспертно-криминалистического центра Министерства внутренних дел Украины, а также методические рекомендации по проведению данного вида экспертизы. Обобщены данные о пригодности или непригодности для установления индивидуального генетического профиля предоставленных на экспертизу различного вида объектов, правильности и полноты поставленных вопросов и сделанных экспертом выводов, а также причин, которые препятствовали выполнению экспертного задания.

Результаты и их обсуждение. Получение достоверного вывода об идентификации конкретного лица или установлении биологического родства по ДНК зависит от многих факторов. Отечественная и зарубежная практика проведения молекулярно-генетических экспертиз выявила ряд проблем правового, организационного, методического и процессуального характера, касающихся процедуры поиска, фиксации, изъятия и подготовки биологических объектов к экспертизе, отбора образцов для сравнения от проверяемого лица, проведения экспертного исследования, формулировки выводов, формирования генетических баз данных, оценки и использования в доказывании экспертных заключений. Наиболее актуальными представляются некоторые из них.

Правовые и организационные проблемы. Наибольшая эффективность молекулярно-генетического анализа, который проводится с целью идентификации в уголовном судопроизводстве, обеспечивается при условии создания и качественного ведения криминалистических учетов, содержащих индивидуальные ДНК-профили как можно большего количества лиц. Это подтверждается успешным многолетним применением национальных баз данных: британской NDNAD, американской NDIS, австралийской NCIDD, канадской NDDb, французской FNAEG, немецкой ВКА. Их правовое регулирование предусматривает разумные и прозрачные правила наполнения соответствующих банков данных, хранения и удаления из них ДНК-профилей, доступа и защиты информации от постороннего вмешательства и т.п.

В Украине нормативно-правовая регламентация процедуры генетической идентификации разработана недостаточно [1]. Так, в ст. 26 Закона Украины «О Национальной полиции» лишь упомянута возможность обеспечения полицией наполнения баз данных образцами ДНК лиц, задержанных по подозрению в совершении правонарушений [8]. В приказе Министерства внутренних дел Украины, определяющем организацию и функционирование криминалистических учетов, неоднозначно урегулирован данный вопрос. Установлены лишь источники наполнения баз данных ДНК-профилей [4, п. 2.12], однако при этом не утверждены правовые основы отбора образцов ДНК, их хранения, администрирования имеющихся автоматизированных систем, условий предоставления доступа заинтересованным субъектам.

Отмеченные законодательные пробелы значительно ограничивают возможности использования геномной регистрации в уголовном судопроизводстве. Неудивительно, что в Украине соответствующая центральная база по состоянию на январь 2017 года включала лишь 17467 ДНК-профилей [5]. Для сравнения отметим, что указанные выше зарубежные базы данных содержат миллионы генетических профилей.

В связи с этим необходимо подчеркнуть, что эффективному применению в судебно-экспертной деятельности европейских стандартов геномной регистрации способствуют рекомендации Европейской сети судебно-экспертных учреждений (ENFSI) по управлению базами данных ДНК. Каждому государству – члену Европейского союза предлагается создать такую базу и разработать специальное законодательство для её внедрения и управления [14, с. 5].

Таким образом, в Украине существует острая потребность в значительном улучшении нормативно-правовой регламентации и надлежащем организационном обеспечении центральной и региональных баз данных ДНК-профилей в соответствии со стандартами ENFSI. Это позволит повысить розыскное и превентивное значение автоматизированных учетов генетических признаков человека, используемых для идентификации преступников; розыска лиц, пропавших без вести; установления личности человека, чей труп не опознан; установления биологического родства и т.д.

Ещё одной значимой проблемой, влияющей на организацию проведения молекулярно-генетических исследований в уголовном судопроизводстве, является отсутствие четкого определения их места в системе судебных экспертиз.

В соответствии с Законом Украины «О судебной экспертизе» исключительно в государственных специализированных учреждениях могут проводиться криминалистические, судебно-медицинские и судебно-психиатрические экспертизы [9, ст. 7]. Неясность в статусе молекулярно-генетической экспертизы приводит к разным предложениям о ее отнесении к разновидности биологической (род криминалистических экспертиз), либо судебно-медицинской, либо выделению в самостоятельный класс экспертных исследований. Отмеченная ситуация вызывает трудности не только в определении субъекта проведения молекулярно-генетической экспертизы, но и в развитии профильных лабораторий государственных экспертных учреждений разных ведомств, а также частной судебно-экспертной деятельности в области молекулярной генетики.

Эффективное использование возможностей молекулярно-генетической экспертизы в судопроизводстве реализуется только при наличии функционирования специализированных лабораторий с подготовленным персоналом, оснащенным современным оборудованием. В настоящее время в Украине исследования данного вида проводятся в семи лабораториях Экспертной службы Министерства внутренних дел Украины и трех Бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства охраны здоровья Украины. Центральное подразделение Экспертной службы Министерства внутренних дел Украины – Государственный экспертно-криминалистический центр – является членом ENFSI и осуществляет свою деятельность в соответствии со стандартами этой международной организации.

Существенным требованием к деятельности лабораторий судебной генетики, снижающим риск экспертных ошибок, является валидация, сертификация, унификация, стандартизация экспертных технологий, которые реализуются комплексно в зависимости от объектов, методов, оборудования,

реактивов. В связи с этим в европейской концепции развития судебных экспертиз до 2020 года предусмотрена разработка минимальных стандартов судебно-экспертного сбора, обработки, использования и предоставления информации, касающейся профилей ДНК, дактилоскопических и других биометрических данных [13, с. 4]. Для членов ENFSI сформулированы минимальные критерии проверки достоверности различных аспектов процесса профилирования ДНК, а также рекомендовано привести все лаборатории судебной генетики в соответствие стандарту ISO-17025 или его национальному эквиваленту [20].

В Украине по стандарту ДСТУ ISO/IEC 17025:2006, являющемуся точным переводом ISO/IEC 17025:2005, аккредитовано только 5 из 10 действующих лабораторий. Следовательно, необходимо принять меры по решению данной проблемы в остальных экспертных учреждениях.

Проведенный нами анализ заключений молекулярно-генетических экспертиз выявил ряд организационных проблем и, как следствие, типичных ошибок, допускаемых органами следствия, прокурорами и судьями при назначении исследований по уголовным делам.

В частности в Украине нет достаточного количества специализированных передвижных лабораторий, оснащенных необходимым оборудованием и обученным персоналом, предназначенных для выявления и изъятия биологических следов на местах происшествий. Не налажена и соответствующая специальная подготовка следователей и технического персонала органов полиции, которые выполняют данные функции во время осмотров и других следственных действий. Поэтому во многих случаях (47 % из числа проанализированных заключений) на экспертизу предоставляются непригодные для исследования материалы. Кроме того, в 48 % заключений вопросы экспертам были сформулированы неточно.

Для преодоления указанных проблем необходимо принять ряд организационных мер по оснащению органов досудебного расследования и экспертных подразделений современными техническими средствами поиска и изъятия биологических следов, а также системной подготовке и повышению квалификации сотрудников органов правопорядка, привлекаемых к осмотрам мест происшествия.

Методические проблемы. Молекулярно-генетический анализ, проводимый с целью идентификации человека, имеет множество разновидностей, зависящих от состояния и вида объектов исследования и задач, поставленных перед экспертом. Кроме того использование высокочувствительных методов актуализирует проблему влияния артефактов, препятствующих решению поставленных задач, например, вследствие загрязнения (контаминации) объекта в процессе изъятия при осмотре и в ходе экспертного исследования.

По результатам обобщения выводов молекулярно-генетических экспертиз нами установлено, что в 34,96 % случаев экспертам не удалось ответить на один или несколько поставленных вопросов. Основной причиной данной ситуации являлось предоставление на экспертизу непригодных для исследования объектов, в частности, когда ДНК в следах была загрязнена, отсутствовала либо деградировала. Решению данной проблемы, на наш взгляд, может способствовать не только повышение профессионализма сотрудников, изымающих следы биологического происхождения во время осмотров и других следственных действий, а и совершенствование научно-методического и материально-технического уровня экспертных лабораторий.

К методическим проблемам проведения молекулярно-генетической экспертизы в Украине, по нашему мнению, следует отнести три ситуации: первая заключается в отсутствии соблюдения последовательности исследования следов. Методически правильным в практике идентификационного исследования считается первоначальное установление наличия биологического следа и его происхождения от человека, определение видовой принадлежности (кровь, слюна, сперма) и лишь потом проведение ДНК-анализа [7, с. 77]. К сожалению, в судебно-экспертной практике Украины отсутствует единообразие в исследовании биологических следов человека, которое осуществляется экспертами разных ведомств. Биологическая природа и видовой принадлежность следа в одних случаях устанавливается во время отдельного проведения судебно-медицинской экспертизы, в других – непосредственно в ходе молекулярно-генетической экспертизы. Проведение судебно-медицинской экспертизы без учета последующего генетического исследования биологических следов нередко сопровождается полным уничтожением объектов или приведением их в негодность, в том числе загрязнением. Разрешение данной проблемы предполагается в обязательной организации комплексной экспертизы с участием судебного медика и эксперта-генетика;

вторая ситуация обусловлена тем, что все чаще встречаются экспертизы, в которых ДНК-анализ проводится без установления видовой принадлежности объекта, поскольку в процессе исследования выявляется сверхмалое количество биологического материала. В таких случаях эксперт ограничивается констатацией наличия в следе только клеток человека, что иногда приводит к невозможности полноценного анализа по установлению генетических признаков. Еще одной сложной методической проблемой является исследование биологических следов, образованных от трех и более лиц. Поэтому представляется необходимым дальнейшее совершенствование экспертных методик исследования микроколичеств и смешанных биологических следов с целью определения ДНК-профиля;

третья ситуация связана с недостаточной оснащенностью современным оборудованием функционирующих в Украине лабораторий, которая не позволяет проводить молекулярно-генетические исследования на должном уровне. В настоящее время в экспертно-криминалистических центрах Министерства внутренних дел Украины используются реактивы фирмы Applied Biosystems – набор Identifiler Plus, который позволяет исследовать 16 STR-локусов, и набор Globalfiler, с помощью которого можно исследовать 24 STR-локусов. Однако в большинстве лабораторий отсутствует оборудование, необходимое для исследования митохондриальной ДНК, что значительно снижает возможности идентификации в случаях, когда выявлены поврежденные клетки, в которых не сохранились ядра. В Украине используются только импортные приборы и реактивы, необходимые для молекулярно-генетического анализа. Поэтому стоимость исследований остается высокой, что в условиях существующих в стране экономических проблем препятствует развитию данного вида экспертизы и совершенствованию экспертных методик.

Процессуальные проблемы. Изучение статистической информации и содержания судебных решений по уголовным делам выявило, что, во-первых, до одному делу проводится от 1 до 15 молекулярно-генетических экспертиз, во-вторых, независимо от результатов исследования, – недостаточную степень использования в доказывании результатов исследований биологических следов на ДНК, поскольку во многих

изученных нами случаях (суммарно 42,3 %) выводы экспертов не играли роли в установлении искомого преступника.

Так, по делам об умышленных убийствах в предоставленных на экспертизу объектах в 84,4 % случаев удавалось выделить индивидуальные генетические признаки конкретного человека. Однако категорические выводы эксперта имели существенное значение для изобличения либо оправдания подсудимого лишь в 62% дел, поскольку определяли или отрицали субъекта происхождения биологических следов, изъятых с места происшествия. По делам о разбоях показатели несколько другие. Индивидуальный профиль ДНК из предоставленных эксперту объектов был выделен в 75,2% дел, а совпадения или несовпадения генетических признаков с изъятими следами, имеющие значение для вынесения приговора, имели место в 58 % случаев. По делам об автотранспортных происшествиях эффективность молекулярно-генетических исследований ещё ниже. В частности, принадлежность следа определенному лицу была установлена в 48,5 % дел, а значимые совпадения в 41,2 %. Негативные выводы объясняются несколькими причинами, основными из которых являются направление на экспертизу объектов, которые не содержали ДНК искомым лиц, были загрязнены или повреждены вследствие неправильного изъятия либо хранения.

В аспекте доказывания на основе сравнительного исследования ДНК-профилей следует отметить следующие проблемы: первая проблема касается формулирования ответов экспертов на поставленный вопрос о происхождении следов от конкретного человека. Конечным результатом сложного аналитического экспертного исследования являются выводы судебного эксперта. Анализ экспертных заключений свидетельствует, что, если по результатам сравнительного исследования генетических признаков (ДНК-профилей) биологических следов преступления и проверяемого субъекта отрицательные выводы не вызывают возражений, то положительные выводы требуют корректировки. Последние выносятся в основном в следующих формулировках: «генетические признаки (ДНК-профили) совпадают», «генетические признаки (ДНК-профили) совпадают с вероятностью случайного совпадения...». Известно, что выводы эксперта, адресованные профессиональным участникам судопроизводства, которые не являются специалистами, в данном случае – в области молекулярной генетики, должны отвечать определенным требованиям: ясности, однозначности, обоснованности, не требовать для понимания специальных знаний. По нашему мнению, в перечисленных редакциях экспертных выводов не соблюдается требование доступности. В отмеченных выше формулировках экспертами констатируются установленные факты совпадения генетических признаков сравниваемых объектов, иногда с указанием вероятности таких событий, однако отсутствует интерпретация данных на основе специальных знаний. Нет прямого ответа на интересующий следствие вопрос о происхождении биологических следов от конкретного человека. Формулировка ответов в форме «совпадения» переадресует от эксперта к суду решение вопроса о значимости комплекса идентификационных признаков для установления тождества. Однако суд самостоятельно не может решать вопрос о тождестве, поскольку это противоречит его функции: он не формирует доказательства, а призван определять доказательственную ценность результатов молекулярно-генетической экспертизы в конкретном уголовном производстве. Вопрос о тождестве обязан решать эксперт, а дело

суда – оценивать экспертные выводы в контексте всех доказательств по уголовному делу. Поэтому представляется, что для участников процесса, необладающих соответствующей компетенцией, наиболее приемлемы категорические выводы, которые в единичных случаях выносят эксперты, в форме «следы происходят от конкретного субъекта».

Вторая проблема отражает необходимость оценки научной обоснованности и правильности проведенного экспертного исследования. Научная обоснованность результатов молекулярно-генетической экспертизы включает анализ соответствия реально полученных генетических профилей тем буквенно-цифровым характеристикам, которые приведены экспертом в заключении, оценку необходимого количества и характера профилей, наличия каких-либо артефактных сигналов, использования в исследовании контрольных образцов, соблюдения необходимых методических рекомендаций, режимов. Поэтому, оценка заключения эксперта судом по существу невозможна без участия независимого специалиста. К сожалению, в изученных судебных решениях мы не нашли ссылок на привлечение специалистов для трактовки результатов молекулярно-генетических экспертиз.

Третья проблема связана с необходимостью оценки результатов экспертизы в совокупности с иными имеющимися доказательствами. Исходя из концепции свободной оценки доказательств, ни одно из собранных по делу доказательств не имеет преимущества перед иными, все доказательства равнозначны и оцениваются в совокупности. Игнорирование этого принципа чревато ошибками в осуществлении правосудия – оправданием виновного или наказанием невиновного. Примером служит переоценка значения выводов молекулярно-генетической экспертизы. Так, в литературе бытует мнение, что при отсутствии на месте происшествия доказательств, кроме следов биологического происхождения, использование ДНК-анализа позволяет со стопроцентной вероятностью идентифицировать личность преступника и доказать его причастность к совершенному преступлению [10, с. 93-94]. Однако, очевидно, что для полноценной проверки заключения эксперта необходима оценка всей совокупности относящейся к экспертизе информации – не только результатов оценки экспертом полученных им данных, а и самих первичных фактических данных, которые подлежали экспертной оценке и легли в основу сделанных выводов. Исследователи подчеркивают, а следственная и судебная практика это подтверждает, что поскольку методы ДНК-анализа становятся все более чувствительными, увеличивается вероятность того, что ДНК, извлеченная из следов с места происшествия, попала туда случайно и лицо, биологические следы которого обнаружены, не имеет отношения к преступлению [17].

Существенные ошибки в установлении фактических обстоятельств уголовного правонарушения вызваны несоблюдением методических требований к обнаружению, фиксации, изъятию и хранению объектов – носителей ДНК, обращению с ними в лабораторных условиях, поиску совпадений в базах данных. В специальной литературе описаны и систематизированы основные причины возможного получения ошибочной информации в результате ДНК-анализа. Они могут быть обусловлены такими факторами: а) случайные загрязнения (contamination) биологических следов участниками осмотра, при неправильной упаковке объектов, во время проведения манипуляций в лаборатории [6,16]; б) вторичная передача ДНК (secondary transfer), когда в процессе жизнедеятельности при контакте человека с

любими предметами его эпителиальные клетки, перейдя на один предмет, с него могут перейти уже на другой предмет. В таком случае прямой контакт с вещью не является обязательным условием для образования следа, что обусловлено переносом таких клеток через промежуточный на другой предмет [15, с.161]; в) фоновая ДНК (background DNA), которая образовалась на месте происшествия до совершения преступления и не связана с ним [12, с. 18]; г) ложноположительные совпадения (cold hits) биологических следов при проверке по базам ДНК (database trawling) [11].

Таким образом, при сборе и экспертном исследовании образцов ДНК, используемых для молекулярно-генетической экспертизы, необходимо учитывать обстоятельства происшествия и возможность переноса ДНК, влияющее на появление ДНК конкретного человека в следах [22, с. 140]. Оценка результатов данной экспертизы должна включать изучение как процесса экспертного исследования, так и материалов уголовного дела. Важно учитывать доказательства, не связанные с ДНК. Если этого не сделать, существует опасность, что выводы эксперта будут рассматриваться вне контекста обстоятельств происшествия, а следовательно могут быть неправильно оценены сторонами уголовного производства и судом.

Выводы. Описанные проблемы позволяют наметить пути их решения и указать направления в области правового и организационного обеспечения, научно-исследовательской работы и правовой оценки результатов молекулярно-генетической экспертизы в уголовном судопроизводстве:

1. Законодательное урегулирование процедуры отбора биологических образцов от различных категорий лиц и их включения в автоматизированные базы данных ДНК-профилей, существенное пополнение этих баз, международное кооперирование с зарубежными информационными системами. Данные меры необходимы не только для идентификации людей, но и для проведения генетических исследований населения Украины с целью определения вероятности совпадения ДНК-профилей, оптимизации практического использования существующей материально-технической базы, аргументации выводов конкретных молекулярно-генетических экспертиз.

2. Аккредитация и унификация в соответствии с международными стандартами на единой методологической основе и инструментарии системы экспертных учреждений по проведению молекулярно-генетических экспертиз, обучение работников органов досудебного расследования и оперативно-розыскных подразделений приемам работы на месте происшествия, на котором могут находиться следы биологического происхождения.

3. Дальнейшее развитие и совершенствование методов ДНК-анализа, направленных на разработку новых и повышение эффективности существующих методик проведения молекулярно-генетической экспертизы, особенно по исследованию смешанных и микроколичеств биологических следов. Необходима разработка критериев (стандартов) оценки совпадения ДНК-профилей с тем, чтобы эксперты не только определяли вероятность такого совпадения, но и формулировали доступные для суда выводы о тождестве.

На пути использования молекулярно-генетической экспертизы в уголовном судопроизводстве существует немало непростых препятствий, но, несмотря на их наличие, уникальные возможности метода ДНК-анализа позволили ей занять значимое место в арсенале судебно-экспертной практики Украины также, как и в других развитых странах мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Білоус В. В. Законодавче забезпечення генетичної ідентифікації в Україні: проблеми теорії і практики криміналістики // Право і суспільство. 2015. № 5-2. Ч. 3. С. 216–224.
2. Дунаєв О. В. Актуальні питання судово-медичної генетики в Україні // Український медичний альманах. 2013. № 1. С. 179–182.
3. Иванов П. Л. Индивидуализация человека и идентификация личности: молекулярная биология в судебной экспертизе // Вестник Российской академии наук. 2003. № 12. С. 1085–1097.
4. Інструкція з організації функціонування криміналістичних обліків експертної служби МВС, затверджена наказом Міністерства внутрішніх справ України від 10 вересня 2009 року № 390 // Верховна Рада України. База даних «Законодавство України». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0963-09>.
5. Лист заступника директора ДНДКЦ МВС України Дубоноса В.К. щодо Центрального обліку генетичних ознак людини. URL: <https://dostup.pravda.com.ua/request/16707/response/27985/attach/3/.pdf>.
6. Перепечина И. О. Ошибки при исследовании объектов биологического происхождения // Судебная экспертиза: типичные ошибки / под ред. Е. Р. Россинской. М.: Проспект, 2012. С. 289–323.
7. Пименов М. Г. Судебно-генетическая экспертиза в вопросах криминалистической идентификации личности // Криміналістичний вісник. 2004. № 1 (1). С. 74–78.
8. Про Національну поліцію: Закон України від 2 липня 2015 року № 580-VIII // Верховна Рада України. База даних «Законодавство України». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/580-19>.
9. Про судову експертизу: Закон України від 24 лютого 1994 року № 4038-XII // Верховна Рада України. База даних «Законодавство України». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4038-12/print>.
10. Старченко А. В. Современные возможности использования метода генотипоскопии в биологической экспертизе при расследовании преступлений // Известия Тульского гос. ун-та. Экономические и юридические науки. 2015. Вып. 4. Ч. 2. С. 93–97.
11. Balding David J. Weight-of-evidence for DNA profiles. John Wiley & Sons, Ltd, 2005. P: 185.
12. Brown T., Geddes L., Gill P., Jesper-Mir E., Kayser M., Phillips C., Schneider P., Syndercombe-Court D., Thomas J., Wienroth M., Williams R. Making sense of forensic genetics. What can DNA tell you about a crime? London: Sense About Science 2017.
13. Council conclusions on the vision for European Forensic Science 2020 including the creation of a European Forensic Science Area and the development of forensic science infrastructure in Europe. 3135th JUSTICE and HOME AFFAIRS Council meeting Brussels, 13 and 14 December 2011. URL: https://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/jha/126875.pdf.
14. DNA database management review and recommendations ENFSI DNA Working Group. April 2017. URL: <http://enfsi.eu/wp-content/uploads/2017/09/DNA-databasemanagement-review-and-recommendations-april-2017.pdf>.
15. Fonnell A. E., Egeland T., Gill P. Secondary and subsequent DNA transfer during criminal investigation. Forensic Science International: Genetics 2015; 17: 155–162.

16. Fonnell Ane Elida, Johannessen Helen, Egel Thore, Gill Peter. Contamination during criminal investigation: Detecting police contamination and secondary DNA transfer from evidence bags. *Forensic Science International: Genetics* 2016; 23: 121–129.
17. Gill P. DNA evidence and miscarriages of justice. *Forensic Science International*. 294 (2019). e1-e3.
18. Jakovski Zlatko, Jankova Ajanovska Renata, Stankov Aleksandar, Poposka Verica, Bitoljanu Natasa, Belakaposka Viktorija. The power of forensic DNA data bases in solving crime cases. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series* 2017; 6: 275–276.
19. Mapes A. A., Kloosterman A. D., de Poot C. J. DNA in the criminal justice system: the DNA success story in perspective. *Journal of Forensic Sciences* July 2015; 4: 851–856.
20. Recommended Minimum Criteria for the Validation of Various Aspects of the DNA Profiling Process. Approved by the ENFSI DNA working QA/QC sub group reviewed by ENFSI QCC. URL: http://enfsi.eu/wp-content/uploads/2016/09/minimum_validation_guidelines_in_dna_profiling_-_v2010_0.pdf.
21. Strengthening Forensic Science in the United States: A Path Forward. Committee on Identifying the Needs of the Forensic Sciences Community, National Research Council 2009. URL: <http://www.nap.edu/catalog/12589.html>.
22. van Oorschot Roland A. H., Szkuta Bianca, Meakind Georgina E., Kokshoornf Bas, Goray Mariya. DNA transfer in forensic science: A review. *Forensic Science International: Genetics* 2019; 38: 140–166.

SUMMARY

PROBLEMS OF USING FORENSIC MOLECULAR-GENETIC EXAMINATION IN CRIMINAL PROCEDURE OF UKRAINE

Stepaniuk R., Shcherbakovskiy M., Kikinchuk V., Lapta S., Guseva V.

Kharkiv National University of Internal Affairs, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the study is to analyze the effectiveness of using the capabilities of a forensic molecular genetic examination to solve the problems of criminal proceeding in Ukraine. The authors analyze the regulatory acts governing criminal procedure and forensic activities in Ukraine in context of identifying legal problems of using molecular genetic expertise in criminal proceedings. 568 sentences handed down by the courts of Ukraine in 2014-2018 in criminal cases of homicides (250 sentences), robberies (250 sentences) and road traffic accidents (68 sentences), during the investigation of which specified examinations were appointed, as well as 123 conclusions of molecular genetic examinations conducted in 2018. A summary of studied materials in context of solving the problems of establishing DNA profiles by experts, the correctness and completeness of posed questions and the conclusions made by an expert, the value of the results obtained for the defendant to establish whether the defendant was guilty or not guilty, the reasons why the expert task was impossible are conducted.

It is established that the effectiveness of the application of the results of molecular genetic expertise in the criminal proceedings of Ukraine can be improved providing that a number of legal, organizational, methodological and procedural problems

are solved. the need for legislative regulation of the procedure for the selection of biological samples from various categories of persons and their inclusion in automated databases of DNA profiles; substantial replenishment of these bases; establishment international cooperation of domestic bases with foreign information systems are indicated.

Unification is required on a uniform methodological basis and toolkit of a system of expert institutions for carrying out molecular genetic examinations, training of employees of investigative and operational-search units to work at the crime scene with traces of biological origin.

Further development and improvement of DNA analysis methods should include the development of new and improvement of existing methods of molecular genetic examination, especially in the study of mixed and micro-amounts of biological traces. It is necessary to develop criteria (standards) for assessing the coincidence of DNA profiles so that not only could experts determine the likelihood of such a coincidence, but also formulate conclusions about identity that are available to the court.

Keywords: molecular genetic examination, DNA analysis, biological traces of a crime, DNA profiling, criminal proceedings.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУДЕБНОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В УГОЛОВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ УКРАИНЫ

Степанюк Р.Л., Щербакровский М.Г., Кикинчук В.В., Лапта С.П., Гусева В.А.

Харьковский национальный университет внутренних дел, Харьков, Украина

Целью исследования явился анализ эффективности использования возможностей судебной молекулярно-генетической экспертизы для решения задач уголовного производства.

Проведен юридический анализ нормативно-правовых актов, регулирующих уголовно-процессуальную и судебно-экспертную деятельность в Украине, с позиции выявления правовых проблем использования молекулярно-генетической экспертизы в уголовном судопроизводстве. Изучено 568 приговоров, вынесенных судами Украины в 2014-2018 гг. по уголовным делам об умышленных убийствах (250), разбоях (250) и автотранспортных происшествиях (68), при расследовании которых назначались указанные экспертизы, а также 123 заключения молекулярно-генетических экспертиз, проведенных в 2018 году. Проведено обобщение изученных материалов с точки зрения решения экспертами задач по установлению ДНК-профилей, правильности и полноты поставленных вопросов и сделанных экспертом выводов, ценности полученных результатов для установления судом виновности или невиновности подсудимого, причин, которые обуславливали невозможность выполнения экспертного задания.

Установлено, что эффективность применения результатов молекулярно-генетической экспертизы в уголовном производстве Украины может быть повышена при условии решения ряда правовых, организационных, методических и процессуальных проблем. Указывается на необходимость законодательного урегулирования процедуры отбора биологических образцов от различных категорий лиц и их включение в автоматизированные базы данных ДНК-профилей;

существенное пополнение этих баз и налаживание международного кооперирования отечественных баз с зарубежными информационными системами. Дальнейшее развитие и совершенствование методов ДНК-анализа должно включать в себя разработку новых и совершенствование существующих методик проведения молекулярно-генетической экспертизы, особенно по исследованию смешанных и микроколичеств биологических следов. Необходима разработка критериев (стандартов) оценки совпадения ДНК-профилей с тем, чтобы эксперты не только определяли вероятность такого совпадения, но и формулировали доступные для суда выводы о тождестве.

რეზიუმე

სასამართლო მოლეკულურ-გენეტიკური ექსპერტიზის გამოყენების პრობლემები უკრაინის სისხლის სამართლის წარმოებაში

რ.სტეპანუკი, მ.შჩერბაკოვსკი, ვ.კიკინუკი, ს.ლაპტა, ვ.გუსევა

ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სასამართლო მოლეკულურ-გენეტიკური ექსპერტიზის შესაძლებლობების ეფექტურობის ანალიზი სისხლის სამართლის წარმოებას ამოცანების გადაჭრისათვის უკრაინაში. სისხლის სამართლის პროცესუალური და სასამართლო-სამედიცინო საქმიანობის მარეგულირებელი ნორმატიულ-სამართლებრივი აქტების იურიდიული ანალიზი ჩატარებულია სისხლის სამართლის საქმის წარმოებაში მოლეკულურ-გენეტიკური ექსპერტიზის გამოყენების სამართლებრივი პრობლემების გამოვლენის თვალსაზრისით. შესწავლილია უკრაინის სასამართლოების მიერ 2014-2018 წწ. გამოტანილი სისხლის სამართლის 568 განაჩენი განზრახ მკვლელობის (250), დარბე-

ის (250) და ავტოსაგზაო შემთხვევის (68) შესახებ, რომელთა გამოძიებისას დანიშნული იყო აღნიშნული ექსპერტიზა, ასევე, 2018 წელს ჩატარებული მოლეკულურ-გენეტიკური ექსპერტიზის 123 დასკვნა. შესწავლილი მასალები განზოგადებულია ექსპერტების მიერ დნმ-პროფილების დადგენის ამოცანის გადაწყვეტის, წამოჭრილი საკითხების, ექსპერტების მიერ გაკეთებული დასკვნების სისწორისა და სისრულის, მიღებული შედეგების ღირებულების თვალსაზრისით სასამართლოს მიერ ბრალდებულის უდანაშაულობის, და ბრალეულობის დადგენისათვის, ასევე, საექსპერტო ამოცანის შესრულების შეუძლებლობის განმარტობებელი მიზეზების ჭრილში.

დადგენილია, რომ უკრაინაში მოლეკულურ-გენეტიკური ექსპერტიზის გამოყენების ეფექტურობა სისხლის სამართლის წარმოებაში შესაძლოა ამდლებული იქნას რიგი სამართლებრივი, ორგანიზაციული, მეთოდური და პროცესუალური პრობლემების გადაჭრის პირობებში. მითითებულია სხვადასხვა კატეგორიის პირებისაგან ბიოლოგიური ნიმუშების აღების სამართლებრივი დარეგულირების და დნმ-პროფილების მონაცემთა ბაზაში მათი ავტომატიზებული ჩართვის, ასევე, ამ ბაზების მნიშვნელოვანი შევსების აუცილებლობისა და სამამულო ბაზების საზღვარგარეთის საინფორმაციო სისტემებთან საერთაშორისო კოოპერაციის შესახებ.

დნმ-ანალიზის მეთოდების შემდგომი განვითარება და სრულყოფა შესაძლოა მოიცავდეს მოლეკულურ-გენეტიკური ექსპერტიზის ახალი მეთოდების შემუშავებას და არსებულის სრულყოფას, განსაკუთრებით – შერეული და მიკროოდენობის ბიოლოგიური კვალის გამოკვლევისას. აუცილებელია დნმ-პროფილების თანხვედრის შეფასების კრიტერიუმების (სტანდარტების) შემუშავება, რათა ექსპერტებმა არა მარტო განსაზღვრონ ასეთი თანხვედრის ალბათობა, არამედ სასამართლოსთვის მისაღებად მოახდინონ დასკვნების ფორმულირება იდენტურობის შესახებ.

ЯТРОГЕННЫЕ ПРЕСТУПЛЕНИЯ: ВОПРОСЫ МЕТОДИКИ РАССЛЕДОВАНИЯ

¹Даньшин М.В., ²Беспалова О.И., ³Денисов С.Ф., ³Денисова Т.А., ⁴Костенко М.В.

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; ²Харьковский национальный университет внутренних дел; ³Академия государственной пенитенциарной службы; ⁴Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Современная ситуация в Украине отмечается специфическим своеобразием социально-экономических и политических отношений. На этом фоне существует массовая безработица, прогрессируют финансовые и материальные проблемы, усугубляются противоречия и разобщенность всего украинского общества под влиянием культивируемых в общественном сознании противоречащих друг другу различных моральных принципов и ценностей. Все эти факторы, в свою очередь, порождают рост преступности в

современных условиях трансформации и становления действительно правового государства.

Нынешние социально-экономические реалии жизнедеятельности украинского общества в целом, а также внедрение в медицину новых методов лечения вызывает рост нежелательных последствий врачебных действий, которые в психологии, а затем и в криминалистике называют ятрогениями. Этот термин, введенный в научный оборот немецким психиатром А. Бумке в первой четверти XX в., состоящий

из двух греческих слов – *iátrós* (врач) и *qéppáo* (порождает), в целом обозначает нежелательные последствия, возникающие при оказании медицинской помощи врачом любого профиля. Эти последствия часто вызваны субъективными факторами.

Субъектами ятрогений является не только медицинские работники, но и работники фармацевтической сферы, поскольку те и другие своими неподобающими профессиональными действиями могут поставить в опасность жизнь и здоровье населения.

Отдельные вопросы методики расследования преступлений, ставящих в опасность жизнь или здоровье человека, которые происходят при медицинском и фармацевтическом обслуживании, были предметом исследования в трудах преимущественно зарубежных и некоторых отечественных ученых и практиков [1-5,7-9,12,13,15-17]. Достаточно подробно эти вопросы изложены в российском курсе криминалистики под редакцией О.Н. Коршуновой и А.А. Степанова [11, с. 598-631]. К сожалению, на современном этапе в отечественной криминалистической науке нет четкой систематизации ятрогенных преступлений, в связи с чем не определена четкая тактика основных следственных действий и не существует единства мнений относительно общепринятой методики их расследования.

Учитывая изложенное, целью настоящего исследования явилось определение понятия «ятрогенные преступления», установление особенностей их криминалистической характеристики, обстоятельств, подлежащих исследованию, а также разработка тактики основных следственных действий для составления системы комплексных криминалистических рекомендаций по выявлению, расследованию и профилактике преступлений, т.е. создание методики расследования ятрогенных преступлений. Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи: во-первых, определить понятие ятрогенных преступлений, предоставить их криминалистическую характеристику, раскрыть методику их расследования, предложить тактику основных следственных действий; а во-вторых, проанализировать существующие проблемы, с которыми сталкивается следователь и/или оперативный сотрудник во время расследования указанной категории преступлений и предложить пути их решения.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели использованы общенаучные и специальные методы познания, избранные с учетом цели работы. С помощью метода юридического анализа определены обстоятельства, подлежащие установлению и исследованию при расследовании дел, связанных с ятрогенными преступлениями. Статистический метод использовался для определения тактики основных следственных действий, выявления проблемных моментов, с которыми сталкивается следователь и/или оперативный сотрудник во время расследования преступлений по факту совершения неосторожного преступления при оказании медицинской помощи или ненадлежащего выполнения профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником.

Результаты и их обсуждения.

Криминалистическая характеристика преступлений ятрогенного характера

Современная медицина, имея в своем арсенале довольно действенные и эффективные методы диагностики и лечения различных заболеваний, которые ранее не поддавались лечению, одновременно увеличила и количество серьезных

осложнений, которые возникают во время медицинских вмешательств; большинство осложнений можно отнести к ятрогениям [15, с. 25].

Согласно действующему законодательству? медицинский или фармацевтический работник может быть привлечен к уголовной ответственности за такие ятрогенные действия, как ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей, повлекшее заражение лица вирусом иммунодефицита человека либо иной неизлечимой инфекционной болезнью (ст. 131 УК Украины); разглашение сведений о проведении медицинского освидетельствования на выявление заражения вирусом иммунодефицита человека либо другой неизлечимой инфекционной болезни (ст. 132); незаконное производство аборта (ст. 134); незаконная лечебная деятельность (ст. 138); неоказание помощи больному медицинским работником (ст. 139); ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником (ст. 140); нарушение прав пациента (ст. 141); незаконное проведение опытов над человеком (ст. 142); нарушение установленного законом порядка трансплантации органов или тканей человека (ст. 143); насильственное донорство (ст. 144); незаконное разглашение врачебной тайны (ст. 145).

Перечисленные составы преступлений образуют разновидность посягательств на здоровье и жизнь человека, совершаемых в сфере медицинского и фармацевтического обслуживания. Их субъекты допускают преступную небрежность или преступную легкомысленность (самоуверенность) при выполнении своих профессиональных обязанностей. Они в своей совокупности образуют группу преступных ятрогений.

Ятрогенные преступления представляют собой сложный процесс, начинающийся с нарушения правил оказания медицинской помощи или фармацевтических услуг, вследствие чего наступает смерть пациента или тяжелые последствия для его здоровья. Поэтому для расследования события преступления в целом необходимо исследовать как отдельные элементы системы ятрогенного преступления, так и существующие между ними внутривидовые связи, то есть дать им криминалистическую характеристику.

Авторами предложена криминалистическая характеристика преступлений ятрогенного характера: способ совершения преступления, способ сокрытия преступления, обстановка совершения преступления, субъект ятрогенного преступления, потерпевший, фактические последствия преступления [6].

Эти элементы криминалистической характеристики современных преступлений ятрогенного характера позволяют сделать вывод о том, что они в целостном виде могут выступать как типичная модель данных преступлений и быть своеобразной теоретической основой построения сотрудниками правоохранительных органов рабочей модели расследуемого преступления. Предложенные элементы указанной криминалистической характеристики важны также для решения вопроса о круге обстоятельств по делу, которые подлежат установке.

Кроме того, эти данные выступают как значимый фактор, указывающий сотрудникам правоохранительных органов пути, средства и методы их деятельности. Особую роль они играют в построении и проверке типичных версий при информационной неопределенности ятрогенного

преступления. В подобных случаях обобщенные данные, характеризующие на типичном уровне исследуемые в деле факты, обстоятельства, причины, механизмы, выступают неизменным элементом теоретической базы следственной версии. Причем их использование позволит в будущем выдвигать не только типологически определенные предположения об отнесении исследуемого объекта к категории ятрогении, а также индивидуально определенные версии.

Особому криминалистическому анализу подлежит процесс взаимоотношений между врачом (фармацевтом) и пациентом, который привел к нежелательным последствиям медицинского (фармацевтического) вмешательства. Этот процесс можно в общем виде отразить в такой схеме: пациент – медицинский работник (фармацевт) – профессиональные полномочия – нарушение правил и требований предоставления помощи – дефект (травма, заражение) – ятрогения (реакция организма на дефект медицинской и фармацевтической помощи: симптом, болезнь) – нежелательный результат (гибель пациента или вред здоровью) [11].

Существует специфика изучения личности пациента (жертвы): во-первых, пациент – это активный участник процесса оказания медицинской или фармацевтической помощи, сам может завуалировано, но не явно, управлять процессом лечения; во-вторых, пациент – является носителем определенных сугубо специфических и индивидуальных черт, состояний и особенностей здоровья (факторов риска), которые могли повлиять на ход медицинской и фармацевтической помощи. Эти факторы имеют объективный характер, к которым можно отнести: возраст, пол, хронические заболевания, профессиональные заболевания, полноту, худобу, генетическую предрасположенность, аллергическое заболевание, различного рода аллергические реакции организма, психическое состояние.

Самостоятельными факторами риска также представляются: давность заболевания, отсутствие врачебного, лекарственного и фармацевтического вмешательства, неопределенность этиологии заболевания; использование пациентом различных форм и методов лечения, прием одновременно трех и более лекарственных препаратов. Нарушение порядка приема лекарственных средств, диеты, несоблюдение предложенного больничного режима или гибридное лечение с использованием неоправданных форм самолечения также являются факторами дестабилизации оказания медицинской или фармацевтической помощи.

Для полного, объективного и всестороннего расследования возможных фактов ятрогении правоохранительным органам необходимо тщательно изучить личность жертвы. С этой целью необходимо построить определенный алгоритм последовательных действий, призванных выяснить: принадлежал ли пациент к группе риска; какие существуют индивидуальные особенности организма; какие препараты принимал одновременно; злоупотребление вредными привычками (курение, спиртные напитки); употребление наркотических веществ и их аналогов; факты самолечения; при выборе методики лечения были ли учтены врачом индивидуальные особенности организма (проведены диагностические исследования на выявление аллергической реакции).

При изучении личности субъекта ятрогенного преступления особый интерес представляет факт, указывающий на

возможное отсутствие у него профессиональных и наличие индивидуальных качеств, которые могли негативно повлиять на выполнение им своих профессиональных обязанностей (уровень квалификации, наличие соответствующей аттестации, отношение к профессиональным обязанностям, наличие возможных физических или психических особенностей, которые могут повлиять на процесс осуществления обязанностей (особенности реагирования на опасность, действия в экстремальных условиях).

Анализ стадий процесса оказания медицинской помощи пациенту, в результате которого у пациента возникла или развилась ятрогения

Изучение лечебного процесса предполагает анализ всех стадий (диагностика, лечение, последовательность) процесса оказания медицинской помощи пациенту. Непосредственная задача анализа – выявить факты нарушения правил осуществления должностных обязанностей и следующих за ними дефектов медицинской или фармацевтической помощи. Анализу должна подвергаться информация, имеющаяся в медицинских документах о пациенте, медицинских работниках; сведения о тактике и методике лечения конкретной патологии.

При исследовании стадии лечения необходимо установить обоснованность выбора врачом определенного метода лечения; разработанной им тактики лечения; медицинских мероприятий (процедур, манипуляций, различного рода вмешательств); подготовки и технологии производства назначенных лекарств.

Установлению и тщательному исследованию подлежат обстоятельства, свидетельствующие о том, что действия врача были неадекватными состоянию пациента и конкретной ситуации, в которой ему была оказана помощь.

Особенно значимы результаты тщательного анализа обстоятельств, связанных с возникновением дефекта медицинской помощи или фармацевтического воздействия и развитием ятрогении.

Дефекты медицинской помощи или фармацевтического воздействия являются следствием нарушения требований определенных технологических стандартов и в то же время фактами-доказательствами этих нарушений. Дефекты медицинской помощи, как правильно классифицируют российские ученые-криминалисты, подразделяются на повреждение, отравления, заражения, нарушение восприятия [11, с. 618-621].

Вследствие допущенного дефекта медицинской помощи или фармацевтического воздействия возникает ятрогения. Ятрогении различаются по степени выраженности: ятрогенный симптом, ятрогенное осложнение (синдром), ятрогенное заболевание, ятрогенная болезнь отдаленного периода.

Все ятрогении взаимосвязаны: ятрогенный симптом, если его не ликвидировать, может вызвать другие симптомы, их совокупность (синдром) и, как осложнение развиваясь дальше, может приобрести свойства болезни. Ятрогения, независимо от формы проявления, имеет связи с другими элементами системы ятрогенного преступления, провоцирующими ее возникновение или являющимися ее следствием. Любое проявление ятрогении прямо или косвенно может повлиять на наступление неблагоприятного исхода.

На практике особую сложность представляет установление наличия ятрогении и причинной связи - прямой (непосредственной) и опосредованной, между неблагоприятным

результатом влияния и деятельностью субъекта преступления. Обязательным условием признания ятрогенного события преступлением является, с одной стороны, обусловленность ятрогении дефектом медицинской помощи, возникшим вследствие нарушения медицинским работником своих профессиональных обязанностей, а с другой – причинная связь (прямая или косвенная) ятрогении с неблагоприятным исходом [11, с. 621].

Необходимо обратить внимание на тот факт, что доказательства причинно-следственной связи между воздействием на организм в процессе предоставления пациенту помощи и нежелательными наступившими последствиями должны базироваться на совокупности необходимых и достаточных критериев, оценка которых возможна на основе анализа полного объема информации, что отражает объективные и субъективные причины наступления неблагоприятного исхода такого воздействия. Установление причинно-следственной связи является наиболее сложной процессуальной задачей и находится исключительно в компетенции того лица, которое расследует дело.

Исходя из вышеизложенных обстоятельств, которые в обязательном порядке подлежат установлению и исследованию при расследовании ятрогенных преступлений, необходимо с целью обеспечения доказательной базы осуществить комплекс определенных тактических приемов, имеющих свою специфику.

С этой целью, по указанной группе дел должна проводиться судебно-медицинская экспертиза качества оказанной медицинской помощи, осуществляемая на основе специальных медицинских познаний. При этом подлежат исследованию как материальные носители информации (медицинская документация, инструменты, фармацевтические препараты, трупы, их части), так и живые лица с целью выявления механизма устанавливаемого события, последовательности и результативности действий медицинского или фармацевтического работника, времени возникновения, развития и выявления ятрогении, степени ее тяжести; непосредственной причины наступления неблагоприятных для пациента последствий.

Допрос, как одно из основных следственных действий по делам, связанным с ятрогенными преступлениями, требует от следователя не только высокой профессиональной подготовки, но и определенного личного объема медицинских и фармацевтических знаний и умения их правильно использовать. Особенно это важно при оценке достоверности и полноты показаний потерпевшего и обвиняемого. Незнание или несведомленность сотрудника правоохранительного органа, проводящего расследование, могут быть использованы как инструмент мести врачу со стороны его бывшего пациента и как средство осуществления со стороны преступника определенного преднамеренного противодействия процессу расследования вообще, что недопустимо уже само по себе.

Допрос потерпевшего

По делам о преступных ятрогениях при допросе потерпевшего или его представителя необходимо учитывать их особое психическое состояние, обусловленное тем, что посягательство на здоровье или жизнь было сделано в нетипичной обстановке, в которой они ожидали получить помощь, сочувствие, поддержку или хотя бы участие лиц, специально для этого подготовленных. На самом деле они получили кардинально другой результат: причинен вред здоровью, его ухудшение, различные осложнения, негативная реакция организма и т.д. Этот фактор будет неизменно влиять на дачу

показаний со стороны потерпевшего и/или его представителей, что может выразиться в явном преувеличении вреда, предвзятости или субъективизме. Под влиянием перенесенного заболевания, связанных с ним телесных страданий, социальных неудобств и на фоне психических переживаний потерпевший может не нарочно ошибаться в объективной оценке назначенного ему лечения или другой медицинской или фармацевтической помощи.

Все перечисленные выше факторы в обязательном порядке должны быть учтены при проведении допроса потерпевшего (его представителя), выяснены специфические сведения о личности потерпевшего, то есть подробные данные о его состоянии до, во время и после лечения, в частности сообщал ли потерпевший врачу (фармацевту) об особенностях своего организма, генетических предрасположенностях (аллергии); имело ли место злоупотребление алкоголем, курение, употребление алкоголя во время лечения; были ли факты самолечения до, во время или после медицинского или фармацевтического воздействия; соблюдался ли рекомендованный режим лечения; разяснялся ли принцип методики лечения, действия препаратов; или сообщал ли потерпевший об ухудшении своего здоровья во время лечения.

Допрос свидетелей

Особое внимание следует уделить допросу свидетелей. Свидетелей по делам о преступных ятрогениях целесообразно условно разделить на три категории: а) медицинские или фармацевтические работники, которые непосредственно принимали участие в воздействии на потерпевшего; б) больные, проходившие с потерпевшим общий курс лечения; в) родственники, знакомые, друзья потерпевшего, обладающие сведениями о состоянии его здоровья до, во время и после лечения.

Так, при допросе медицинских или фармацевтических работников, которые непосредственно принимали участие в воздействии на потерпевшего (врачи, главные врачи лечебного учреждения, заведующие отделениями, патологоанатомы, фармацевты, которые подготовили рецепт или предоставили профессиональную консультацию, изготовили препарат, лекарства), круг которых должен быть определен при изучении медицинской документации и получении заключения судебно-медицинской экспертизы, необходимо получить значимую информацию как о процессе помощи и влияния в целом, так и об отдельных их этапах.

Перед допросом этой категории свидетелей следует особенно тщательно и заранее подготовить перечень необходимых вопросов, например, касающихся особенностей и признанных правил диагностирования конкретного заболевания, выбранной тактики и методики лечения, особенностей реакции больного на препарат, дефектов лечения, причин появления негативных последствий воздействия на пациента. При получении достоверной информации особое место занимают указанные нами выше специфические познания сотрудника правоохранительного органа о профессиональной практике медицинского или фармацевтического работника.

Следователь, оперативный сотрудник или дознаватель должны обязательно учитывать тот факт, что свидетели, которые относятся авторами статьи к этой группе, чаще всего сами противодействуют расследованию: уклоняются от дачи правдивых показаний; скрывают сведения и отдельные факты; фальсифицируют медицинскую или фармацевтическую документацию. Их действия чаще обусловлены

неправильно понятым чувством корпоративной этики, т.н. «круговой порукой» или нежеланием вступать в конфликт с администрацией своего учреждения.

Понятно, что субъект, действуя как медицинский или фармацевтический работник, ненадлежащим образом выполнив свои функциональные обязанности, совершая ятрогенное преступление, чаще всего сразу же пытается скрыть его следы. Сокрытие преступлений ятрогенного характера в большинстве случаев совершается с привлечением виновными в этот процесс других работников медицинской или фармацевтической сферы. Наиболее распространенными способами сокрытия этой группы преступлений являются:

- умышленное перемещение пациента (потерпевшего), получившего определенное неадекватное медицинское лечение, с одного медицинского учреждения в другое (при этом несообщение об этом) с целью изменения места обнаружения ятрогении;
- необъявление, умалчивание перед пациентом (потерпевшим) фактов ятрогении или обязательного (возможного) возникновения латентных ятрогенных последствий лечения в будущем, отсутствие информации об этом в истории болезни пациента (потерпевшего);
- фальсификация истории болезни пациента (потерпевшего) данными о непроведенных обязательных или дополнительных анализах, манипуляциях или указание выгодных результатов проведенных исследований;
- заранее подготовленное ложное алиби медицинского или фармацевтического работника;
- уничтожение виновными лицами вещественной и/или документальной базы лечения, консультаций, предоставленных медицинских или фармацевтических услуг (чеки, медицинские карточки, анализы) с целью сокрытия самого факта услуг;
- временное сокрытие симптомов ятрогении у пациента (потерпевшего) путем введения дополнительных лекарств, веществ;
- инсценировка преступления под некриминальное событие, естественную смерть, форс-мажорные обстоятельства;
- создание видимости якобы побочных эффектов использованных при лечении непроверенных, но разрешенных к использованию фармацевтических препаратов;
- подделка подписи пациента (потерпевшего) на документах, свидетельствующих о якобы даче им согласия на экспериментальное использование новых фармацевтических лекарств, препаратов, веществ;
- запугивание, подкуп или иное воздействие на пациентов (потерпевших);
- совершение другого преступления с целью сокрытия ятрогении;
- активное использование служебного положения руководством лечебно-медицинского заведения, давление или какое-либо влияние, продиктованное упоминавшейся выше «корпоративной этикой».

В любом случае следует учитывать, что как бы умело и искусно виновные лица не совершали каких-либо мер по сокрытию преступлений или его отдельных элементов и как бы правдоподобно они не вели себя при этом, всегда существуют объективные и субъективные факторы, препятствующие сокрытию истины [19, с. 8]. Объективный фактор заключается в том, что под влиянием сокрытия обстоятельств преступник создает видимость определенного события, находящегося в конфликте с реальным, состоявшимся событием [9, с. 65-69]. При выборе определенного способа

сокрытия существуют также определенные субъективные факторы, которые заключаются в том, что преступник, скрывающий преступление, может иметь о нем неполное, фрагментарное представление, не владеть специальными знаниями, не иметь в своем распоряжении необходимых технических средств, а также, в момент совершения задуманного, находиться в стрессовом состоянии, вследствие чего он не может все предусмотреть и избежать ошибок [18, с. 147]. К тому же необходимо иметь в виду, что субъекты данного вида преступлений не являются юристами и не могут обладать определенными знаниями, в частности о методах и тактике расследования преступлений.

С целью преодоления возможного противодействия расследованию следователь должен особое внимание уделить процессу подготовки к изъятию специальной медицинской документации о потерпевшем, использованных методиках лечения, процедурах, а также самостоятельных возможных выводов ведомственных экспертов о качестве оказанной медицинской помощи. Для этого можно использовать знания специалистов, владеющих большими познаниями и опытом в этой специфической сфере, с их обязательным последующим привлечением к делу. Именно специалисты подскажут сотруднику правоохранительных органов, какой именно массив необходимой документальной информации требуется для установления объективной истины.

Допрос больных, проходивших совместный с потерпевшим курс лечения, имеет также ряд особенностей. Во-первых, необходимо получить достоверные сведения о личных взаимоотношениях такого лица с потерпевшим и обвиняемым медицинским сотрудником; во-вторых, выяснить именно его историю болезни, установить методику его лечения. Эти данные позволят сопоставить использованные методики лечения (только ориентировочно), установить эффективность возможно различных методов, помогут выявить истинные отношения этого свидетеля и обвиняемого и правдивость его показаний в отношении персонала. В дальнейшем необходимо получить от него данные об отношении потерпевшего с обвиняемым и всего персонала лечебного учреждения к потерпевшему, отдельных этапах курса лечения, использованных процедурах и медицинских мероприятиях.

При допросе знакомых, родственников и близких потерпевшего следует делать акцент на получение информации именно о причинно-следственной связи между обращением потерпевшего за помощью в медицинское или фармацевтическое заведение и негативными последствиями, наступившими для его здоровья. Для этого необходимо получить достоверные данные о потерпевшем до, во время и после оказания ему врачебной помощи.

Допрос обвиняемого

Считаем целесообразным в очередной раз подчеркнуть важность осведомленности следователя или оперативного сотрудника о насущных проблемах медицинской и (или) фармацевтической сферы деятельности, а также знания им медицинской, фармацевтической и специфической профессиональной нормативно-справочной документации. Именно с этим тесно связан результат допроса обвиняемого.

Так, при выборе тактики допроса обвиняемого необходимо прежде всего выяснить и знать обстановку и условия, в которых проводился лечебный процесс, а также ситуацию, предшествовавшую началу его осуществления и выполнения медицинского мероприятия. Специфика этого допроса состоит из отдельного элемента – необходимости макси-

мальной детализации показаний обвиняемого, при которой допрашиваемый в свободной форме предоставляет все известные ему факты, дает им субъективную оценку, затем подробно отвечает на уточняющие вопросы следователя (желательно с участием эксперта).

Считаем целесообразным при допросе обвиняемого, прежде всего, выяснить обстоятельства, связанные с его профессиональной подготовкой и служебной деятельностью; подробно установить технологию медицинского мероприятия или стадии лечебного процесса при выполнении которых возник дефект. Затем следует перейти к вопросам относительно обстоятельств выполнения конкретного медицинского мероприятия, определенной стадии лечебного процесса, в ходе которого, по версии следствия, мог быть причинен вред потерпевшему. Именно такое построение допроса чаще всего лишает допрашиваемого возможности в дальнейшем сослаться на свою недостаточную квалификацию, отсутствие опыта, специальных знаний, на незнание медицинских стандартов.

Если обвиняемый предоставляет какие-либо данные или ссылается на конкретные обстоятельства, при наличии которых он не мог оказать адекватную медицинскую помощь, необходимо тщательно проверить эти обстоятельства.

Ссылка обвиняемого на незнание или недостаточное знание симптоматики и особенностей протекания болезни, правил проведения конкретного медицинского мероприятия или на свою недостаточную квалификацию должны оцениваться исходя из должностной инструкции врача-специалиста в этой области. В таких случаях следует получить консультации эксперта, опросить его и провести с его участием допрос обвиняемого.

Чаще всего обвиняемые по делам рассматриваемой категории не признают своей вины и активно отрицают наличие причинной связи между своими действиями и неблагоприятными последствиями, наступившими для здоровья потерпевшего, поэтому необходимо использовать выводы специалистов и экспертов, содержащие информацию о медицинской стороне механизма причинения вреда, а также показания потерпевшего и свидетелей, которые могут охарактеризовать определенные качества субъекта преступления, в особенности его отношение к своей профессии [11, с. 629-630].

Современные проблемы выявления и раскрытия ятрогенных преступлений, с которыми сталкиваются правоохранительные органы

Считаем целесообразным осветить отдельные аспекты проблематики выявления и раскрытия ятрогенных преступлений, с которыми, к сожалению, сталкиваются правоохранительные органы в современных условиях. С этой целью авторами статьи проведено интервьюирование отдельных групп следователей и оперативных сотрудников органов полиции и службы безопасности в Харьковской области (Украина). Выявлено, что на практике расследование преступлений по факту совершения неосторожного преступления при оказании медицинской помощи или ненадлежащего выполнения профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником сталкивается с определенными трудностями. Во-первых, при допросе обвиняемого, так же как и при осуществлении большинства следственных действий по делам данной категории, следователь должен учитывать тот факт, что он наверняка столкнется с активным противодействием множества заинтересованных лиц, в том числе и высокопоставленных, руководствующихся

в своих действиях неправильно понятым чувством корпоративной этики или так называемой «круговой порукой»; во-вторых, как указывалось выше, изучение состава преступления, анализ и оценка собранной информации предполагают использование большого понятийного аппарата медицинского или фармацевтического характера, знания сотрудниками правоохранительных органов всей специфики медицинской и фармацевтической работы; в-третьих, при расследовании таких преступлений особо значимую роль играет четкое взаимодействие следователя и оперативных сотрудников.

Выводы. Успех расследования ятрогенных преступлений во многом зависит от качественной подготовки сотрудника правоохранительного органа, его способности к самообучению и получению новых знаний. Определенный жизненный и профессиональный опыт отобразится в правильности привлечения к расследованию дела специалистов из разных областей знаний. На наш взгляд, эффективная методика расследования ятрогенных преступлений должна быть построена с учетом слаженной координации различных правоохранительных органов между собой, их эффективного взаимодействия с различными органами государственной власти и общественными организациями, которые функционируют в этой сфере жизнедеятельности общества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алієва О.М. Злочини у сфері медичної діяльності. Юрист України. 2014. № 2 (34). С. 112–116.
2. Бердичевский Ф.Ю. Уголовная ответственность медицинского персонала за нарушения профессиональных обязанностей. М.: Юрид. лит., 1970. 128 с.
3. Білецька Г. А. Причини виникнення лікарських помилок в медичній практиці на сучасному етапі. Теорія і практика правознавства. 2015. Вип. 1 (7). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/tipp_2015_1_32.
4. Вермель И.Г. Судебно-медицинская экспертиза лечебной деятельности. Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1988. 112 с.
5. Гринько Л.П., Гринько П.О., Теремецький В.І., Батрин О.В. Проблеми питання призначення та проведення судовомедичної експертизи при ятрогенних злочинах. Медицина і право. 2018. № 3-4. С. 175-179.
6. Даньшин М. Ятрогенні злочини: поняття та криміналістична характеристика. Вісник Академії правових наук України. 2007. № 1. С. 207-216.
7. Демидова Є. Є. Проблеми захисту прав потерпілих від ятрогенних злочинів. Юрист України. 2013. № 2 (23). С. 151–157.
8. Замалеєва С.В. Ятрогенні преступления: поняття, система и вопросы криміналізації: автореф. дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.08. Екатеринбург, 2016. 26 с.
9. Коновалова В.Е., Шепитько В.Ю. Криміналістическа тактика: теорія и тенденції. Х., 1997. 256 с.
10. Криміналістика / под ред. д.-ра юрид. наук, проф. В.А. Образцова. М.: Юристъ, 1997. 760 с.
11. Курс криміналістики: В 3 т. Т. II. Криміналістическа методика: Методика расследования преступлений против личности, общественной безопасности и общественно-го порядка / под ред. О.Н. Коршуновой и А.А. Степанова. СПб.: Изд-во «Юридический центр Пресс», 2004. 639 с.
12. Пристансков В.Д. Методологические проблемы установления причинно-следственной связи при расследовании неосторожных преступлений, совершаемых медицинскими

работниками. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2015. Сер. 14. Вып. 3. С. 87-99.

13. Самитов Э.О. Криминалистическая характеристика преступлений, связанных с причинением тяжкого вреда здоровью вследствие ненадлежащего оказания медицинской помощи. Закон и право. 2015. № 2. С. 145-147.

14. Синица В.В. Шкода, спричинена лікуванням: деякі медико-правові аспекти. Адвокат. 2012. № 3 (138). С. 24-26.

15. Скригонюк М.І. Криміналістика: підручник. К.: Атіка, 2005. 496 с.

16. Тузлукова М.В. Использование специальных знаний при расследовании ятрогенных преступлений: дисс. ... канд. юрид. наук: 12.00.12. Казань, 2017. 201 с.

17. Шельпякова Т.В. Ятрогенна патологія та її місце в професійних ризиках у сфері страхування. Часопис Київського університету права. 2015. № 3. С. 235-238.

18. Шепітько В.Ю. Негативные обстоятельства в расследовании преступлений: логико-психологический подход. Проблеми законності: республ. міжвід. наук. зб. Х., 2001. Вип. 50. С. 145-152.

19. Шепітько В.Ю. Тактика огляду місця події: Конспект лекції. Х., 1994. 24 с.

SUMMARY

IATROGENIC CRIMES: ISSUES OF THE INVESTIGATION TECHNIQUE

¹Danshyn M., ²Bezpalova O., ⁴Kostenko M., ³Denysov S., ²Denysova T.

¹V.N. Karazin Kharkiv National University; ²Kharkiv National University of Internal Affairs; ³Academy of the State Penitentiary Service; ⁴Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine

The objective of the article is to define the concept of iatrogenic crimes, the specifics of their forensic characteristics, the circumstances to be established and studied, and the development of tactics for the main investigative actions.

To achieve this objective, the authors have used general scientific and special methods of cognition, chosen according to the objective of the paper. So, the circumstances to be established and studied during the investigation of cases involving iatrogenic crimes have been determined with the help of the method of legal analysis. The statistical method has been used to determine the tactics of the main investigative actions, to identify problem aspects faced by investigators or operative officers during the investigation of crimes on the commission of a negligent crime in the provision of medical assistance or improper performance of professional duties by medical employees or pharmacists.

The carried out study made it possible to formulate a forensic characteristic of iatrogenic crimes, to determine and analyze the stages of the process of providing medical care to a patient, as a result of which the patient had or developed iatrogeny, to pay attention to specific features of the interrogation of victims, witnesses and suspects.

The authors have highlighted some aspects of the problem of identifying and solving iatrogenic crimes faced by law enforcement agencies. For this purpose, the interviewing of certain groups of investigators and operative officers of the police and security service in Kharkiv region has been conducted. This

made it possible to identify problematic issues faced by investigators or operative officers during the investigation of crimes on the commission of a careless crime while providing medical assistance or improper performance of professional duties by medical employees or pharmacists and to suggest the ways to solve them.

Keywords: iatrogeny, a crime, medical assistance, treatment, a medical employee or a pharmacist, professional duties, treatment methods, health.

РЕЗЮМЕ

ЯТРОГЕННЫЕ ПРЕСТУПЛЕНИЯ: ВОПРОСЫ МЕТОДИКИ РАССЛЕДОВАНИЯ

¹Даньшин М.В., ²Беспалова О.И., ³Денисов С.Ф., ³Денисова Т.А., ⁴Костенко М.В.

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина; ²Харьковский национальный университет внутренних дел; ³Академия государственной пенитенциарной службы; ⁴Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Цель исследования – определение понятия ятрогенных преступлений, особенностей их криминалистической характеристики, обстоятельств, подлежащих установлению и исследованию, разработка тактики основных следственных действий.

Использованы общенаучные и специальные методы познания, избранные с учетом цели работы. С помощью метода юридического анализа определены обстоятельства, подлежащие установлению и исследованию при расследовании дел, связанных с ятрогенными преступлениями. Статистический метод использован для определения тактики основных следственных действий, выявления проблемных моментов, с которыми сталкивается следователь и/или оперативный сотрудник во время расследования преступлений по факту совершения неосторожного преступления при оказании медицинской помощи или ненадлежащего выполнения профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником.

Проведенное исследование позволило сформулировать криминалистическую характеристику преступлений ятрогенного характера, определить и проанализировать стадии процесса оказания медицинской помощи пациенту, в результате которого у пациента возникла или развилась ятрогеня, уделить внимание особенностям допроса потерпевшего, свидетелей и подозреваемого.

Освещены отдельные аспекты проблематики выявления и раскрытия ятрогенных преступлений, с которыми сталкиваются правоохранительные органы. Интервьюирование отдельных групп следователей и оперативных сотрудников органов полиции и службы безопасности в Харьковской области (Украина) позволило выявить проблемные моменты, с которыми сталкивается следователь и/или оперативный сотрудник во время расследования преступлений по факту совершения неосторожного преступления при оказании медицинской помощи или ненадлежащего выполнения профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником и предложить пути их решения.

რეზიუმე

იატაგენური დანაშაულები: გამოძიების ტექნოლოგიის აქტუალური კითხვები

¹მ. დანშინ, ²ო. ბესპალოვა, ³ს. დენისოვი, ³ტ. დენისოვა, ⁴მ. კოსტენკო

¹ვ. კარაზინის სახ. ხარკოვის ეროვნული უნივერსიტეტი; ²ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი; ³პენიტენციარული მომსახურების სახელმწიფო აკადემია; ⁴იაროსლავ მუდრის სახელობის ეროვნული იორიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიის მიზანია იატროგენური დანაშაულების, მათი სასამართლო მახასიათებლების სპეციფიკის, გარემოებების დადგენა, გამოკვლევა და მთავარი საგამოძიებო მოქმედებებისთვის ტაქტიკის გამომუშავება.

ამ მიზნის მისაღწევად, გამოყენებული იყო ცნობიერების ზოგადი სამეცნიერო და სპეციალური მეთოდები კვლევის მიზნის გათვალისწინებით. სამართლებრივი ანალიზის მეთოდის გამოყენებით განისაზღვრა გარემოებები, რომლებიც ექვემდებარება გამოძიებას იატაგენური დანაშაულის ჩადენის შემთხვევაში.

სტატისტიკური მეთოდი გამოყენებული იყო საგამოძიებო მოქმედებების ძირითადი ტაქტიკის განსაზღვრისათვის და იმ პრობლემურ მომენტების გამოვლენისათვის, რომლებიც თავს იჩენს დანაშაულის გამოძიებისას ოპერატიული მუშაკის წინაშე იატროგენის შემთხვევაში.

კვლევის შედეგად შესაძლებელი გახდა იატროგენური დანაშაულის სასამართლო მახასიათებლების ჩამოყალიბება, პაციენტისათვის სამედიცინო დახმარების გაწევის იმ პროცესების ეტაპების განსაზღვრა და ანალიზი, რომლებმაც გააუარესა პაციენტის ფიზიკური ან ემოციური მდგომარეობა.

STRUCTURAL AND SEMANTIC ANALYSIS OF COMPOSITES WITH A CHEMICAL COMPONENT IN LATIN MEDICAL TERMINOLOGY

¹Synytzia V., ²Bieliaieva O., ²Lysanets Yu., ³Kiryk T., ²Honcharova Ye., ²Vardanian A.

¹Bukovinian State Medical University, Department of Foreign Languages, Chernivtsi; ²Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Foreign Languages with Latin and Medical Terminology, Poltava; ³Kyiv Medical University, Department of Foreign Languages, Social and Humanitarian Subjects, Kyiv, Ukraine

The tendencies and principles of Latin medical term formation, the mechanisms of functioning, semantic peculiarities in the synchronic and diachronic aspects continually attract modern linguists [2,5,7,8], philologists and terminologists [8-12], since these issues provide an opportunity to follow the stages in the development of medical science through the prism of their verbal codification [13-17] and contribute to the standardization the Latin sublanguage of medicine [24-27]. The range of research in Latin medical terminology is very broad [19-23]. In spite of the foregoing, the linguistic aspect in the study of the Latin terminological vocabulary has not exhausted its possibilities and still remains a relevant direction of research. The reason for this relevance lies in the fact that modern international medical terminology continues to use the Greek and Latin terminology for verbalization of new pathologies, diagnostic and treatment methods.

The objectives of our research are to determine the status of composites with a chemical element, to trace their etymology, and to determine the framework of their functioning and features of word formation.

Material and methods. The research material relies on the authoritative encyclopedic and etymological dictionaries [1,3,4,6,18,28]. We used the method of continuous sampling with a semantic criterion, which enabled us to detect more than 90 terms with a chemical component.

Results and their discussion. The research demonstrated that

the names of such chemical elements as Arsenicum, Iodum, Cuprum, Kalium, Oxygenium, Aluminum, Chlorum, Bismuthum, Argentum, Natrium, Nitrogenium, Hydrogenium, Hydrargyrum, Phosphorus, Aurum are often used as components for generating clinical Latin terms. Depending on the number of term elements, involved in the derivation, we distinguished the following structural formations.

1. The basis of the name of the chemical element takes first place + final term element. Among the final term elements, the following are productive:

-**aemia** – indicates the physiological or pathological norm in the content of a certain chemical element in the blood, for example, *iodemia* – the presence of iodides in the blood, *kalaemia* / *kaliaemia*, syn. *potassaemia* – the presence of potassium in the blood, *chloraemia* – excessive chlorides in the blood, *cupraemia* – the presence of copper in the blood, *natraemia* – the presence of sodium in the blood; *nitrogenaemia* – excessive concentration of nitrogen products of protein-metabolism in the blood;

-**therapia** – indicates the treatment methods, for example, *iodotherapy* – gout treatment with iodine and iodides, *oxygenotherapy* – treatment of acute and chronic respiratory insufficiency by introducing the oxygen into the body, *ferrotherapy* – the use of iron for the treatment of iron deficiency anemia, *aurotherapy*, syn. *chrysotherapy* – treatment with the use of gold salts, *arsenotherapy* – treatment of diseases with the use

of Arsenicum or its preparations;

-penia – indicates the lack of anything, insufficiency, for example, *sideropenia* – insufficiency of iron, especially in erythrocytes, *kalipenia* – potassium deficiency in the body, *chloropenia* – insufficiency of chlorine ions in the body, *phosphorpenia* – the lack of phosphorus in the body;

-uria – indicates the state of urination, for example, *haematuria* – the presence of blood in urine, *phosphoruria* – the presence of free phosphorus in urine, *cupriuria* – the presence of copper in urine, *chloruria* – the presence of chlorides in the urine;

-uretic – indicates urinary excretion, for example, *kaliuresis*, *chloruresis*, *natriuresis*.

2. Prefix + base of the name of the chemical element + final term element. The most productive are two Greek prefixes: **hyper-** and **hypo-**, which are used to denote antonymic concepts, namely: **hyper-** indicates an increase in the quantitative nature, denoted by the root word, and prefix **hypo-** indicates a decrease. The collected material embraces eight antonymic series with a final term element – **aemia**:

- *hyperferraemia* (excessive iron in the blood) – *hypoferraemia* (decreased iron content in the blood);
- *hypernatraemia* (excessive sodium in the blood) – *hyponatraemia* (decreased sodium content in serum);
- *hyperchloraemia* (increased serum chloride concentration) – *hypochloraemia* (abnormally high levels of chlorides in the blood);
- *hypermagnesaemia* (high levels of magnesium in the serum) – *hypomagnesaemia* (decreased level of magnesium in the blood);
- *hyperkalaemia* (increased serum potassium concentration) – *hypokalaemia* (decreased serum potassium concentration);
- *hypercalciaemia* (increased calcium in the blood) – *hypocalciaemia* (decreased calcium in the blood);
- *hypercupraemia* (high levels of copper in the blood) – *hypocupraemia* (lack of copper in the blood)
- *hyperchloraemia* (excessive chloride in the coli) – *hypochloraemia* (decreased amount of chlorides in the blood).

We detected two antonymic series with a final term element **-uria**:

- *hypercalciuria* (excessive calcium in the urine) – *hypocalciuria* (an abnormally low amount of calcium in the urine)
- *hyperchloruria* (excessive excretion of chlorides in the urine) – *hypochloruria* (decreased content of chlorine ions in the urine).

There is also an antonymic series with a final element **-pexia**:
• *hypercalcipexia* (excessive calcium deposition in the body) – *hypocalcipexia* (insufficient digestibility of calcium).

For rendering the concepts of “the state caused by iodine deficiency in the body” and “the reduced content of calcium in bones and other organs”, the prefix and suffix terms *hypoidismus* and *hypocalcinosis* are used respectively, however, no antonyms to these concepts are registered by any of the dictionaries.

3. The basis of the name of the chemical element + the basis of the words of Latin or Greek origin + suffix **-osis** or **-ismus**: *thallitoxicosis* – thallium poisoning, *silicotoxicosis* – tuberculous infection of the lungs, *arsenokeratosis* – symmetrically located focal thickening of the keratic layer of the palms and soles as a consequence of prolonged use of arsenic preparations, *arsenomelanosus* – dark skin color due to prolonged use of arsenic preparations, *iodthyreoidismus* – increased function of the thyroid gland due to excessive iodine use.

We detected one term that indicates the pathological condition caused by the influence of the chemical element, formed accord-

ing to the scheme “the basis of the name of the chemical element + organ”: *iododerma* – any skin rash or other lesions characteristic for iodine and “the basis of the name of the chemical element + the name of the pathology”: *chloraene* – skin rash in persons who work with chlorine compounds.

There are few terms with a chemical component, formed by joining the Latin suffix **-tio**, which forms *nomina actionis*. That is, first of all, the term *oxygenatio* – the process of saturation of blood or tissues with oxygen. This term can be combined with such adjectives as *intravascularis*, *e*: *oxygenatio intravascularis* – intravascular oxygenation, when oxygen saturation occurs during preparation for transfusion or introduction of microemulsion of oxygen directly into the vascular bed; *enteralis*, *e*: *oxygenatio enteralis* – enteral oxygenation, when oxygen is introduced into the stomach through a probe or the preparation of an oxygen foam; *hyperbaricus*, *a*, *um*: *oxygenatio hyperbarica* – hyperbaric oxygen therapy, an oxygen therapy method in an altitude chamber with increased air pressure and increased oxygen content.

The low-productive term element for composites with a chemical component is the Latin suffix **-tor**: *oxygenator* – an oxygen generator, an apparatus for extracorporeal saturation of blood with oxygen, the so-called “artificial respiration”. This term is often used with two definitions: *oxygenator extracorporale membranaceum* – a device for cardio-pulmonary support, which directs venous blood through an artificial lung membrane, adds oxygen and secretes carbon dioxide. The most numerous group embraces the terms formed by the suffixal method.

Conclusions. The conducted research makes it possible to conclude that:

- the most common model for the formation of two-component one-word terms is where the name of the chemical element is used as a basic noun, represented by the scheme “the basis of the name of the chemical element + final standard term element of Greek origin”;

- in our opinion, it is relevant to unify several components for verbalization of complicated concepts that arise as a result of scientific research in one or another field of medicine;

- there are virtually no synonyms for terms with a chemical component. An exception is made up of several terms, which is explained by borrowing from the Greek language the words that refer to the concept of “gold” and “iron”, although in reality they are not synonymous with the names of chemical elements. Consequently, in Greek, the term “iron” is rendered by the word σίδηρος, from which the original term element *sider-*, meaning “referring to iron, containing iron”, is derived. The glossary article with this term element includes 23 terminological units, such as *siderismus*, *siderosis*, *siderotherapia*, etc. The chemical element “iron” is denoted by the Latin word *Ferrum*, from which the initial term element *ferro* is taken, indicating bivalent iron; the number of terms with this component is insignificant.

- phrases including combinations of derivatives with a chemical component and additional meaningful component in the form of a noun (incoordinate definition, e.g., *oxygenatio apnoës* – method of inhalation oxygen therapy: the introduction of oxygen into the respiratory tract through a catheter when there is no independent breathing) or adjective / adjectives / participles (coordinate definition, for example, *hypercalciuria absorptiva* – an excessive amount of calcium in the urine due to its enhanced absorption with the formation of kidney stones consisting of oxalate or calcium phosphate) are inconsiderable in number;

- we found one example of a substantive and adjectival two-word combination with a chemical component, which is synonymous to the eponymous term, namely: *hypercalcaemia diaetetica = syndromum Burnetti* – dyscalcemia after prolonged and excessive use of milk or carbonates: aversion to milk, nausea, weakness, itchy skin;

- etymologically, terms with a chemical component are of Greek origin (e.g., *iodothyroidismus*), however, the vast majority of the studied terms contain both the Latin and Greek word-formation components, for example, *aluminosis* (Latin Aluminum + Greek -osis), *iodoventriculographia* (Greek Iodum + Latin ventriculus + Greek graphia);

- it was noted that the semantic features of the term with a chemical component denote, first of all, pathological conditions (the largest group). The second position is occupied by terms combined by the semantic field “treatment, methods of treatment”.

REFERENCES

1. Беляева О.М. Латинська мова як мова наукового прогресу. Медицина XVI – XVII ст. Лікарська справа. № 5–6; 2017: С. 179–186.
2. Беляева О.М. Латинсько-український тлумачний словник клінічних термінів. К.: ВСВ «Медицина»; 2016: 222 с.
3. Дворецкий И.Х. Латинско-русский словарь. 12-е изд. Москва: Дрофа: Русский язык – Медиа; 2009: 1055 с.
4. Ілюстрований медичний словник Дорналда у двох томах. Т.1. Львів: Наутіліус; 2002: 354 с.; Т. 2. Львів: Наутіліус; 2003: 2688 с.
5. Карбовнік І.В. Термін-метафора у субмові медицини (на матеріалі латинської анатомічної і клінічної термінології). Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. Т.16. № 2 (59). Част.5; 2014: С. 258–261.
6. Латинско-русский словарь [авт.-сост. Тананушко К.А.]. Мн.: Выш. шк.; 1991: 624 с.
7. Лехніцька С.І. Епонімічний і топонімічний компонент у фармацевтичній термінології і номенклатурі. *Studia Linguistica*. Вип. 7; 2013: <http://papers.univ.kiev.ua>
8. Мартин В. Запровадження медичних термінів у давній латині. Слово, знак, значення: проблеми, інновації, рішення [наук.-практ. конф.]. Режим доступу: <http://conf14all.pdf>
9. Синиця В.Г. Латинские термины с именным суффиксом –tio / sio: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. филол. наук: спец. 10.02.14 “Классические языки”. Тбилиси; 1987: 20.
10. Синиця В.Г. Статус епонімних утворень в латинській стоматологічній термінології. Науковий вісник Чернівецького університету. Вип. 565: романо-словянський дискурс. Чернівці: ЧНУ; 2011: С. 134–138.
11. Синиця В.Г. Репрезентація концепту “зуб” у латинській стоматологічній термінології. Актуальні питання суспільних наук та історії медицини. №1; 2014: С. 84–89.
12. Синиця В., Беляева О., Мироник О. Латинські епонімічні терміни на позначення вроджених вад розвитку та спадкових синдромів. Актуальні питання суспільних наук та історії медицини. № 13(15); 2017: Р. 79–84.
13. Синиця В.Г., Беляева О.М. Етимолого-дериваційна характеристика термінів з хімічним компонентом. Матеріали 98-ої підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”. Чернівці; 2017: С. 342–343.
14. Синиця В.Г., Беляева О.М. Лікарські засоби з епонімним компонентом у латинській фармацевтичній термінології. Збірник статей II Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Актуальні питання лінгвістики, професійної лінгводидактики, психології і педагогіки вищої школи”. Полтава; 2017: С. 229–232.
15. Содомора П., Мартин В. Греко-латинські префікси та їх відображення в українській філософській та медичній термінології. Вісник Нац. університету “Львівська політехніка”. Серія “Проблеми української термінології”. № 709; 2010: С. 116–120.
16. Телеки М.М. Латинські композитні прикметники у медичній термінології. Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України. 2017: С. 94–1093.
17. Телеки М.М. Словоскладання у сучасній латинській медичній термінології. Науковий вісник Міжнародного університету. Серія “Філологія”. Т.2. № 26; 2017: С. 85–88.
18. Arnaudov G. Terminologia medica polyglotta: Latinum. Russkij. English. Francais. Deutsch. Sofia: Медицина и физкультура; 1979: 943 p.
19. Bieliaieva O., Lysanets Yu., Melaschenko M. Latin as a Language of International Communicative Status: Medicine of the 16th-17th Centuries. *Georgian Medical News* N1(262); 2017: 120–124.
20. Bieliaieva O., Lysanets Yu., Znamenska I., Rozhenko I., Nikolaieva N. Terminological Collocations in Medical Latin and English: A Comparative Study. *Wiadomości Lekarskie*. Tom LXX. Nr 1; 2017: 139–143.
21. Bieliaieva O., Lysanets Yu., Havrylieva K., Znamenska I., Rozhenko I., Nikolaieva N. Paronymy in the Sublanguage of Medicine (Linguistic and Linguo-Didactic Aspects). *Georgian Medical News*. 10(271); 2017: 144–149.
22. Bieliaieva O., Synytsia V., Lysanets Yu. Pharmaceutical Terms with Onomastic Component: Quantitative, Structural and Lexico-Semantic Analysis. *Wiadomości Lekarskie*. 2018; 71(1): cz.II; P. 217–221.
23. Lysanets Yu., Bieliaieva O. The Use of Latin Terminology in Medical Case Reports: Quantitative, Structural, and Thematic Analysis. *Journal of Medical Case Reports* 2018; Vol. 12. N 45; 2018: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-018-1562-x>
24. Lysanets Yu., Morokhovets H., Bieliaieva O. Stylistic Features of Case Reports as a Genre of Medical Discourse. *Journal of Medical Case Reports* 2017; 11(83): <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-017-1247-x>
25. Lysanets Yu., Bieliaieva O., Znamenska I. Nikolaieva, N., Efendiieva S., Hutsol M. Problem-Oriented Medical Record as a Challenge for Narratological Analysis. *Georgian Medical News* 2018; 10(283): 180–183.
26. Lysanets Yu., Bieliaieva O., Pisotska O., Solohor I., Churpyna K. Medicalization in the Modern British and American English: Structural and Narrative Analysis. *Wiadomości Lekarskie* 2018; 71(6): 1250–1253.
27. Melaschenko M., Bieliaieva O., Lysanets Yu. Lexical Borrowings from Classical Languages in the English and French Medical Terminologies: A Comparative Study. *Wiadomości Lekarskie* 2018. 71(5): 1080–1083.
28. Rudzitis K. Terminologia medica in duobus voluminibus. Riga: Liesma; 1973: 1039 p.

SUMMARY

STRUCTURAL AND SEMANTIC ANALYSIS OF COMPOSITES
WITH A CHEMICAL COMPONENT IN LATIN MEDICAL TERMINOLOGY

¹Synytia V., ²Bieliaieva O., ²Lysanets Yu., ³Kiryk T., ²Honcharova Ye., ²Vardanian A.

¹*Bukovinian State Medical University, Department of Foreign Languages, Chernivtsi;* ²*Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Foreign Languages with Latin and Medical Terminology, Poltava;*
³*Kyiv Medical University, Department of Foreign Languages, Social and Humanitarian Subjects, Kyiv, Ukraine*

The paper analyzes the structural organization of Latin composites with a chemical component, defines productive models of termination and the framework for the functioning of selected nominative units. The tendencies and principles of Latin medical term formation, the mechanisms of functioning, semantic peculiarities in the synchronic and diachronic aspects continually attract modern linguists, philologists and terminologists, since these issues provide an opportunity to follow the stages in the development of medical science through the prism of their verbal codification and contribute to the standardization the Latin sublanguage of medicine, which renders the present research relevant. The objectives of our research are to determine the status of composites with a chemical element, to trace their etymology, and to determine the framework of their functioning and features of word formation. The research material relies on the authoritative encyclopedic and etymological dictionaries, using the method of continuous sampling with a semantic criterion. The research demonstrated that the names of such chemical elements as Arsenicum, Iodum, Cuprum, Kalium, Oxygenium, Aluminum, Chlorum, Bismuthum, Argentum, Natrium, Nitro-

genium, Hydrogenium, Hydrargyrum, Phosphorus, Aurum are often used as components for generating clinical Latin terms. Depending on the number of term elements, involved in the derivation, we distinguished the following structural formations: (1) the basis of the name of the chemical element takes first place + final term element; (2) prefix + base of the name of the chemical element + final term element; (3) the basis of the name of the chemical element + the basis of the words of Latin or Greek origin + suffix *-osis* or *-ismus*. The most common model for the formation of two-component one-word terms is where the name of the chemical element is used as a basic noun, represented by the scheme "the basis of the name of the chemical element + final standard term element of Greek origin". In our opinion, it is relevant to unify several components for verbalization of complicated concepts that arise as a result of scientific research in one or another field of medicine.

Keywords: Latin medical terminology, chemical component, productivity of word-forming models, component analysis, semantic field.

РЕЗЮМЕ

СТРУКТУРНО-СЕМАНТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОМПОЗИТОВ С ХИМИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ
В ЛАТИНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ

¹Синица В.Г., ²Беляева Е.Н., ²Лисанец Ю.В., ³Кирик Т.В., ²Гончарова Е.Е., ²Вардания А.О.

¹*Буковинский государственный медицинский университет, кафедра иностранных языков, Черновцы;*
²*Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра иностранных языков с латинским языком и медицинской терминологией, Полтава;* ³*Киевский медицинский университет, кафедра иностранных языков и социально-гуманитарных дисциплин, Киев, Украина*

В статье исследована структурная организация латинских композитов с химическим компонентом, определяются продуктивные модели терминообразования и механизмы функционирования анализируемых номинативных единиц. Цель исследования – определить статус композитов с химическим элементом, проследить их этимологию, определить особенности их функционирования и словообразования. Материалом исследования послужили авторитетные энциклопедические и этимологические словари с использованием метода непрерывной выборки с семантическим критерием. Исследование показало, что названия таких химических элементов, как Arsenicum, Iodum, Cuprum, Kalium, Oxygenium, Aluminium, Chlorum, Bismuthum, Argentum, Natrium, Nitrogenium, Hydrogenium, Hydrargyrum, Phosphorus и Aurum используются в качестве продуктивных компонентов для создания клинических латинских терминов. В зависимости от количества терминоэлементов, уча-

ствующих в деривации, выделены следующие структурные модели: (1) основа названия химического элемента + конечный терминоэлемент; (2) префикс + основа названия химического элемента + конечный терминоэлемент; (3) основа названия химического элемента + основа слова латинского или греческого происхождения + суффикс *-osis* или *-ismus*. Определены наиболее распространенные модели формирования двухкомпонентных односложных (например, основа названия химического элемента + конечный стандартный терминоэлемент греческого происхождения). Актуальность исследования обусловлена тем, что изучение тенденций и принципов формирования латинских медицинских терминов, механизмов их функционирования, семантических особенностей в синхронном и диахроническом аспектах позволяет проследить основные этапы развития медицинской науки и способствует стандартизации подязыка медицины.

რეზიუმე

ქიმიური კომპონენტების შემცველი კომპოზიტების სტრუქტურულ-სემანტიკური ანალიზი ლათინურ სამედიცინო ტერმინოლოგიაში

¹ვ.სინიცი, ²გ.ბელიაევა, ²ი.ლისანეცი, ³ტ.კირიკი, ²ე.გონჩაროვა, ²ა.ვარდანიანი

¹ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უცხოური ენების კათედრა, ჩერნოვცი, უკრაინა; ²უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, უცხოური ენების კათედრა ლათინური ენით და სამედიცინო ტერმინოლოგიით, პოლტავა, უკრაინა; ³კიევის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უცხოური ენების და სოციალურ-ჰუმანიტარული დისციპლინების კათედრა, კიევი, უკრაინა

სტატიაში გამოკვლეულია ქიმიურ კომპონენტებიანი ლათინური კომპოზიტების სტრუქტურული ორგანიზება, განსაზღვრულია ტერმინების წარმოქმნის პროდუქტიული მოდელები და გაანალიზებულია ნომინაციური ერთეულების ფუნქციონირების მექანიზმები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქიმიურ კომპონენტებიანი კომპოზიტების სტატუსის, მათი ეტიმოლოგიის, ფუნქციონირების და სიტყვათწარმოქმნის თავისებურებების განსაზღვრა. კვლევის მასალას წარმოადგენდა ავტორიტეტული ენციკლოპედიური და ეტიმოლოგიური ლექსიკონები სემანტიკური კრიტერი-

უმით უწყვეტი ამონარჩევის მეთოდის გამოყენებით. კვლევამ აჩვენა, რომ ისეთი ლათინური ელემენტების სახელწოდებები, როგორებიცაა Arsenicum, Iodum, Cuprum, Kalium, Oxygenium, Aluminium, Chlorum, Bismuthum, Argentum, Natrium, Nitrogenium, Hydrogenium, Hydrargyrum, Phosphorus და Aurum გამოიყენება პროდუქტიული კომპონენტების სახით კლინიკური ლათინური ტერმინების შექმნისას. დერივაციაში მონაწილე ტერმინოელემენტების რაოდენობის მიხედვით, ავტორები გამოიყოფენ შემდეგ სტრუქტურულ მოდელებს: (1) ქიმიური ელემენტის სახელწოდების ფუძე + საბოლოო ტერმინოელემენტი; (2) პრეფიქსი + ქიმიური ელემენტის სახელწოდების ფუძე + საბოლოო ტერმინოელემენტი; (3) ქიმიური ელემენტის სახელწოდების ფუძე + ლათინური ან ბერძნული წარმოშობის სიტყვის ფუძე + სუფიქსი -osis ან -ismus. განსაზღვრულია ორკომპონენტიანი მარტივების ფორმირების ყველაზე გავრცელებული მოდელები (მაგალითად, ქიმიური ელემენტის სახელწოდების ფუძე + ბერძნული წარმოშობის საბოლოო სტანდარტული ტერმინოელემენტი).

კვლევის აქტუალობა განპირობებულია იმით, რომ ლათინური სამედიცინო ტერმინების ფორმირების ტენდენციების და პრინციპების, მათი ფუნქციონირების მექანიზმების, სინქრონულ და დიაქრონულ ასპექტებში სემანტიკური თავისებურებების შესწავლა იძლევა სამედიცინო მეცნიერების განვითარებაზე დაკვირვების შესაძლებლობას და ხელს უწყობს მედიცინის ენის სტანდარტიზებას.

* * *