

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (295) Октябрь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (295) 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

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 Гамкредидзе (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 Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, 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.

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, Otari Gerzmava, Elene Giorgadze,

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

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia,

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

WEBSITE

www.geomednews.org

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.

3 PINE DRIVE SOUTH

ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Лазишвили Г.Д., Егназарян К.А., Ратьев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г. ГИБРИДНАЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕКАЮЩЕГО ОСТЕОХОНДРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	7
Фищенко Я.В., Пионтковский В.К., Колисниченко В.А., Кравчук Л.Д. ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА.....	13
Dronov A., Zemskov S., Levchenko L., Rozhkova V., Prytkov F. FACTORS INFLUENCING RECOVERY AFTER PANCREATODUODENECTOMY: UNICENTER EXPERIENCE.....	17
Zasieda Y. EFFICIENCY EVALUATION OF COMBINED THERAPEUTIC APPROACH TO THE TREATMENT OF PEYRONIE’S DISEASE.....	20
Никитин А.Н., Бахтияров К.Р., Трубицына М.В. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ TOTRP В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН.....	25
Chigladze M. THE PREDICTIVE VALUE OF THE MATERNAL RISK FACTORS IN FETAL GROWTH RETARDATION.....	30
Lysenko O., Borysenko A. BIOACTIVE GLASS-CERAMIC COMPOSITION IN SURGICAL MANAGEMENT OF PERIODONTAL INTRABONY DEFECTS.....	34
Sevbitov A., Emelina G., Kuznetsova M., Dorofeev A., Emelina E. A STUDY OF THE PREVALENCE OF NON-CARIOUS DENTAL LESIONS RELATED TO PRODUCTION FACTORS IN RESIDENTS OF THE CITY OF PENZA.....	42
Lykhota K., Lykhota A., Petrychenko O. COMPARISON OF ECONOMIC EFFICIENCY OF ORTHODONTIC APPLIANCE FOR TREATMENT OF SAGITTAL BITE ANOMALIES.....	48
Stepanov Yu., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V. ASSESSMENT OF THE HEPATIC AND PANCREATIC STRUCTURE WITH SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AND STEATOMETRY IN OBESE CHILDREN.....	51
Maharramova S., Kurbanov H. PECULIARITIES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN.....	57
Ивардава М.И., Сичинава И.В. НОВЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР).....	61
Bukiy S., Olkhovskaya O., Kucherenko O., Olkhovsky E., Ogienko V. PECULIARITIES OF CYTOKINE RESPONSE IN CHILDREN WITH SHIGELLOSIS AND CONCOMITANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION.....	67
Чочия А.Т., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Хундадзе М.С. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР).....	71
Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондарь Т.Н. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА ₁ - И БЕТА ₂ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	76
Попов В.В., Явися А.М., Буланова Н.А., Иванов Г.Г., Хамидова Х.А., Панченкова Л.А., Мартынов А.И. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КРАТКОСРОЧНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКГ СИГНАЛА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	84

Buchneva O. TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER RECONSTRUCTIVE INTERVENTION ON THE AORTA.....	89
Барало Б.И., Барало Р.П. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР).....	93
Дербак М.А., Данканич Е.Е., Пушкаш И.И., Ганич О.Т., Поляк-Товт В.М. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ.....	101
Gamezardashvili A., Butsashvili M., Kajaia M., Gulbiani L., Abashidze G., Kapanadze M., McNutt L.A., Kamkamidze G. CONFIDENCE IN THE GEORGIA NATIONAL HCV ELIMINATION PROGRAM AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	105
Abzianidze T., Butsashvili M., Kajaia M., Kochlamazashvili M., Kipiani E., McNutt L.A., Kamkamidze G. HEPATITIS B VACCINATION: KNOWLEDGE AND ATTITUDE AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN GEORGIA	109
Kochlamazashvili M., Kamkamidze G., Butsashvili M., Zarandia M., Chubinishvili O., McNutt L.A. DENTAL CLINICS: A RESERVOIR FOR HEPATITIS C VIRUS	114
Phagava H., Mikaberidze A., Tavadze O., Pagava K. PECULIARITIES OF NUTRITION AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS	118
Borisenko V., Kovalev A., Sorokina I. EXPERIMENTAL STUDY OF NEW TECHNIQUES IN MODELLING OF ACUTE ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION	123
Nechiporuk V., Mel'nyk A., Korda M., Pentiuk N., Kachula S. INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON METABOLISM OF SULFUR CONTAINING AMINO ACIDS IN THE RATS' HEART AND BRAIN ON THE BACKGROUND OF HYPERTHYREOSIS AND HYPOTHYREOSIS	127
Kordzaia D., Khodeli N., Chkhaidze Z., Inauri N., Tsomaia K., Gogiashvili L. MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER 8 HOURS OF PRESERVATION BY MACHINE PERFUSION.....	132
Fesenko D., Glazunov O., Nakonechna O., Nazaryan R., Gargin V. CONSEQUENCES OF MICROSEQUENCES OF MICROCIRCULATORY DISTRURBANCES OF ORAL MUCOSA IN MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS	137
Iermolenko T., Aleksandrova A. ASSESSMENT OF THE LIPID PEROXIDE OXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE TREATMENT OF RATS THERMAL BURNING BY DOXYCYCLINE AS A SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN EXPERIMENT.....	141
Gaiovyeh I., Savosko S., Labunets I., Utko N., Makarenko A., Chaikovskiy Y. SCIATIC NERVE REGENERATION AFTER AUTOGRAFTING AND APPLICATION OF THE BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATION	145
Жармаханова Г.М., Сырлыбаева Л.М., Нурбаулина Э.Б., Батырова Т.Ж., Байкадамова Л.И. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ (ОБЗОР).....	152
Уварова Н.В., Логвиненко Б.А., Собакаръ А.А., Марцеляк О.В., Слинъко Д.В. САЛЕРНСКИЙ КОДЕКС ЗДОРОВЬЯ КАК ИСТОЧНИК МЕДИКО-ФИЛОСОФСКИХ ЗНАНИЙ.....	159
Бодня Е.И., Марченко О.С., Шевченко Л.С., Скорик Л.И., Бодня И.П. МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ФИНАНСИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИРОФИЛЯРИОЗА (ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ).....	164
Makhniuk V.M., Makhniuk V.V., Dyachenko S., Milimko L., Divchur I. COMPLIANCE WITH STATE REGULATION OF ECONOMIC ACTIVITIES FOR SANITARY PROTECTION OF WATER FACILITIES IN UKRAINE BY EU DIRECTIVES: ECOLOGICAL AND HYGIENIC, ARCHITECTURAL-PLANNING AND LEGAL ASPECTS	171

НАУКА

ГИБРИДНАЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕКАЮЩЕГО ОСТЕОХОНДРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
кафедра травматологии и ортопедии, Россия*

Лечение заболеваний и повреждений суставного гиалинового хряща - актуальная проблема современной ортопедии, а хирургическая коррекция локальных дефектов гиалинового хряща по сей день одна из сложнейших задач для практикующего врача.

Данное исследование посвящено современным подходам в лечении обширных локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов мыщелков бедренной кости, которые диагностируются в 0,3–30% случаев травм и заболеваний коленного сустава (КС) [1,2]. Отдельной нозологической формой считается рассекающий остеохондрит (болезнь Кенига), когда речь идет о некрозе участка субхондральной кости с распространением на хрящевую ткань. Болезнь Кенига составляет до 2% всех заболеваний КС и наиболее часто встречается в возрастных группах 11–13 и 20–40 лет [4,5]. Этиология заболевания по сей день остается не до конца исследованной: травма, ишемия, нарушения процесса оссификации, конституциональные и генетические факторы, болезнь перегрузки.

В Европе ежегодно выполняют более 300 тыс. операций по коррекции локальных дефектов суставного хряща [3]. Многие применяемые методы хирургического лечения этой патологии (туннелизация, микрофрактурирование, абразия) уже устарели и, как показывают многочисленные исследования, малоэффективны.

Анализ отдаленных исходов, традиционно применяемых во многих клиниках способов аутологичной костно-хрящевой трансплантации («мозаичная» хондропластика) показал, что эти методики далеки от идеала. Так, при обширных костно-хрящевых поражениях мыщелка (более 5-6 см²), эти методики часто не позволяют полноценно восстановить дефект и конгруэнтность суставной поверхности мыщелка из-за дефицита пластического материала.

За последнее десятилетие получили широкое распространение методики пластики дефектов хряща биологическими материалами, синтезируемыми из тканей природного происхождения. В настоящее время коллагеновые матрицы являются наиболее востребованными биологическими продуктами для лечения дефектов гиалинового хряща.

Цель исследования - оптимизировать алгоритм хирургической коррекции локальных хрящевых и костно-хрящевых дефектов мыщелков бедренных костей с использованием современных биотехнологий.

Материал и методы. За период с 2005 по 2019 гг. в Городской клинической больнице №1 им. Н.И. Пирогова (клиническая база кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова) прооперировано 86 больных болезнью Кенига мыщелков бедренной кости и межмышцелковой борозды. Всем этим больным применены современные, наиболее доступные для широкой клинической практики, методики хирургической коррекции локальных костно-хрящевых дефектов (КХД): технология АМС и

костно-хрящевая трансплантация (КХТ) в различных комбинациях (ауто, алло, комбинированная), часто обозначаемая в литературе как «мозаичная пластика». Подавляющее большинство – 71 (82,6%) больных находилось в наиболее активном и трудоспособном возрасте от 21 года до 50 лет, что, несомненно, носит социальную направленность. Давность заболевания оценивалась со слов больных во время сбора анамнеза, а именно с момента появления первых жалоб до постановки диагноза.

Наиболее часто (15,3%) встречались КХД размером 4-6 см². Костно-хрящевая трансплантация в различных вариантах применена у 22 больных, а технология АМС - у 64.

С 2008 г. при хирургическом лечении локальных полнослойных дефектов хряща мы широко используем технологию индуцированного матрицей аутохондрогенеза - АМС (Autologous Matrix Induced Chondrogenesis), основанную на туннелизации субхондральной кости в зоне поражения хряща и репаративной способности стромальных клеток костного мозга, поступающего через сформированные отверстия в кости. Образующийся в результате этого суперстукт красное костного мозга стабилизируется коллагеновой матрицей, имплантируемой на хрящевой дефект, стимулируя репарацию хряща [5,6].

Преимущества технологии АМС очевидны: малоинвазивная одноэтапная процедура, не требующая культивирования хондроцитов; возможность восстановления крупных дефектов хряща; простая хирургическая техника; доказанная эффективность в отношении купирования болевого синдрома, восстановления функции коленного сустава и удовлетворенности больных исходами лечения.

Используемая нами коллагеновая матрица синтезирована из свиного коллагена I и III типа, который резорбируется естественным путем. Она позволяет стабилизировать и защитить ступок костного мозга в зоне повреждения хряща. Двухслойная структура матрицы препятствует проникновению клеток костного мозга в полость сустава. Матрица имеет высокую устойчивость к растяжению. Её фиксацию в большинстве случаев осуществляли с помощью фибринового клея, нанесенного на субхондральную кость; реже - с помощью подшивания матрицы атравматичными рассасывающимися швами (6,0) к окружающему здоровому гиалиновому хрящу.

Операцию считали показанной при полнослойных, без поражения субхондральной кости (стадия 3 классификации ICRS) хрящевых дефектах контактных поверхностей мыщелков бедренных костей размером до 5-7 см². Обязательными условиями считали наличие неповрежденного, окружающего дефект гиалинового хряща, жизнеспособной субхондральной кости и неизменной механической оси нижней конечности.

Противопоказаниями к операции являлись наличие множественных локальных повреждений хряща; распро-

страненный остеоартроз коленного сустава; системные аутоиммунные заболевания; нестабильность сустава, обусловленная повреждением связок и менисков; вальгусная или варусная деформация голени, требующая выполнения корригирующих операций; аллергия на collagen.

На сегодняшний день особое внимание уделяется состоянию субхондральной кости в области костно-хрящевого дефекта мыщелка. Выраженный склероз и некроз субхондральной кости, а также отсутствие «кровяной росы» после туннелизации субхондральной кости свидетельствуют о ее нежизнеспособности. В таких случаях показанием считается удаление нежизнеспособной кости до здоровых кровоточащих слоев с последующей костной пластикой образовавшегося дефекта. Анализ исходов использования для этого гранулированной искусственной биокости у 5 больных показал ошибочность такой тактики. У всех 5 пациентов по данным МРТ и МСКТ определялось отсутствие перестройки биокости, а ревизионная артроскопия выявила отсутствие полноценного хондрогенеза в зоне имплантации коллагеновой матрицы в сроки до 2 лет после её имплантации. Результаты этих операций расценены как неудовлетворительные, что позволило нам сделать вывод о бесперспективности одномоментной пластики дефекта био костью и имплантации коллагеновой матрицы.

Позже для пластики дефекта мыщелка мы стали использовать измельченную аутологичную кость пациента, забор которой производили из боковых (неконтактных) отделов мыщелков бедренной кости. Аутокость имплантировалась в зону поражения мыщелка и уплотнялась таким образом, чтобы восстанавливалась его конгруэнтность. На аутокость наносился фибриновый клей и имплантировалась коллагеновая матрица, предварительно смоделированная по форме и размеру дефекта.

Однако анализ исходов такой костной пластики у 3 пациентов выявил случаи лизиса аутокости, что потребовало выполнения повторных оперативных вмешательств. С аналогичными осложнениями мы столкнулись и при использо-

вании аллокости у 4 пациентов и пришли еще к одному значимому выводу: коллагеновая матрица может подвергаться полноценному хондрогенезу только при контакте с жизнеспособной, кровоснабжаемой и стабильной аутологичной костью! Эти осложнения заставили пересмотреть способы костной пластики дефекта мыщелка. Сегодня, в эпицентр костно-хрящевого дефекта мы имплантируем цилиндрические аутологичные спонгиозные столбики-трансплантаты в необходимом для полноценной пластики дефекта количестве. И уже на эти столбики имплантируется коллагеновая матрица. Забор цилиндрических спонгиозных столбиков-трансплантатов производили из боковых (неконтактных) зон мыщелков бедренной кости либо из мыщелков большеберцовой кости. Мы назвали эту методику «Гибридная костно-хрящевая трансплантация» (Патент на изобретение №2692228).

Операцию считали показанной при обширных полнослойных костно-хрящевых дефектах с поражением (или дефицитом) субхондральной кости (стадия 4 ICRS) площадью до 10 см². Такая методика позволила выполнять полноценную пластику костно-хрящевых дефектов мыщелков бедренной кости, не опасаясь дефицита пластического материала у 27 больных. Донорские отверстия заполняли либо цилиндрическими аллогенными спонгиозными трансплантатами (в последнее время мы отказались от использования алло материалов) либо столбиками из спрессованной биокомпозиционной кости.

Результаты и их обсуждение. Представляем клиническое наблюдение с последовательным кратким описанием всех этапов такой операции. Пациент К., 40 лет, с длительным (более 3 лет) анамнезом, обратился в клинику с жалобами на боли и блокаду в левом коленном суставе, ограничения физических нагрузок, рецидивирующие синовиты. Из анамнеза со слов пациента известно, что ему дважды выполнялась санационная артроскопия коленного сустава. При клинико-инструментальном обследовании в нашей клинике диагностирован рассекающий остеохондрит (болезнь Кенига) медиального мыщелка левой бедренной кости.

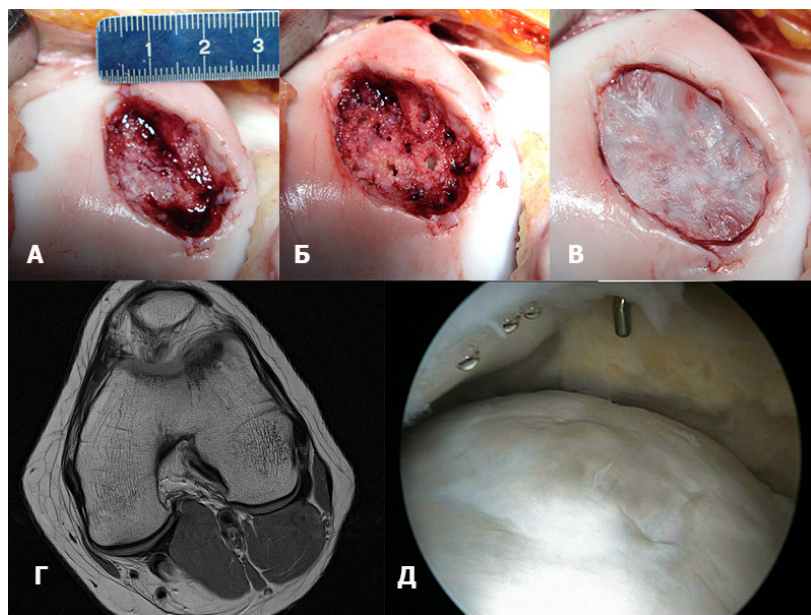


Рис. 1. А - костно-хрящевой дефект медиального мыщелка бедренной кости (болезнь Кёнига); Б - костно-хрящевой дефект после санации и туннелизации субхондральной кости; В - имплантированная коллагеновая матрица; Г - МРТ картина спустя 2 года; Д - артроскопическая картина спустя 2,5 года. Определяется полное закрытие дефекта мыщелка хрящевой тканью

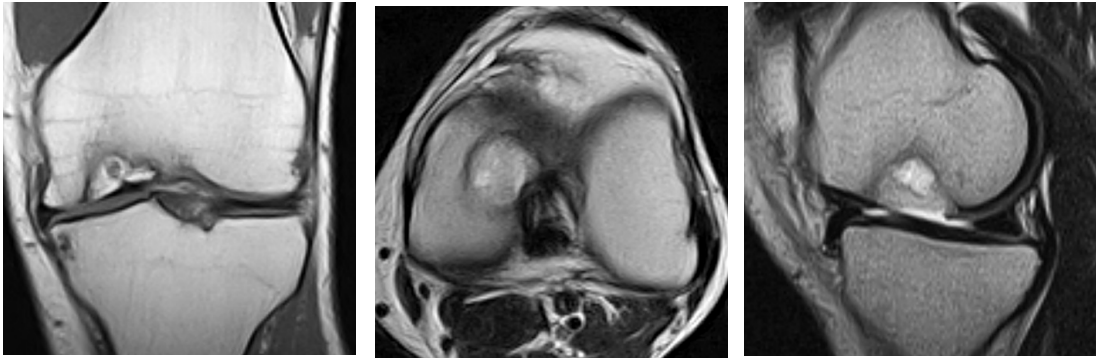


Рис. 2. МРТ картина рассекающего остеохондрита медиального мыщелка левой бедренной кости у пациента К.



Рис. 3. Форма и размеры костно-хрящевой дефекта: а - после удаления крупного хондромного тела, б, в - после санации

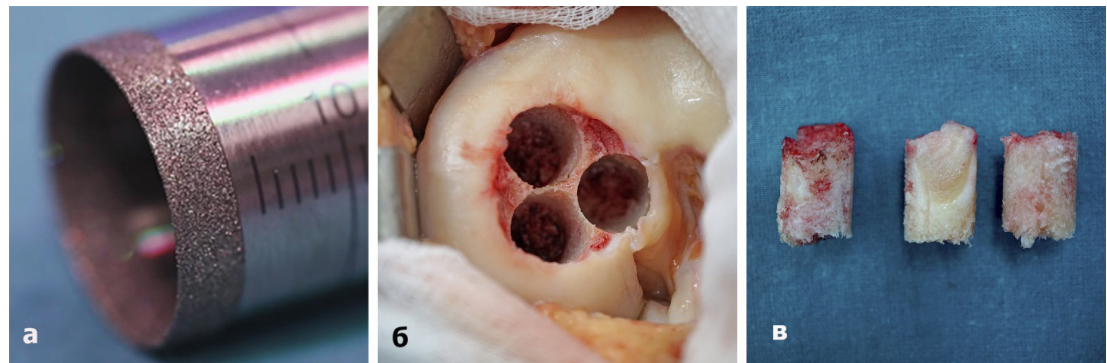


Рис. 4. А - полая алмазная цилиндрическая фреза; б - цилиндрические дефекты мыщелка после удаления нежизнеспособной субхондральной кости; в - удаленная из эпицентра дефекта мыщелка нежизнеспособная субхондральная кость

В плановом порядке под эпидуральной анестезией больному выполнена артротомия. В полости коленного сустава обнаружено крупное, свободно лежащее хондромное тело овальной формы, размером 2,5х2 см (Рис. 3а), которое было удалено. На контактной поверхности медиального мыщелка локализовался обширный дефект хряща с неровными краями. Дно дефекта представлено склерозированной субхондральной костью. После санации краев дефекта, размеры последнего составили 2,5х2,3 см (Рис. 3в).

Полой алмазной цилиндрической фрезой, диаметром 13 мм, из эпицентра пораженного мыщелка выделено и удалено 3 спонгиозных костных столбика длиной 15 мм, которые представлены нежизнеспособной склерозированной субхондральной костью. После удаления склерозированной кости в мыщелке бедра образовалось 3 цилиндрических дефекта диаметром 13 мм и глубиной 15 мм, что соответствовало глубине поражения субхондральной кости (по данным

МРТ и МСКТ). Между этими дефектами сохранены костные стенки толщиной 0,5-1 мм, что позволило обеспечить стабильность, имплантируемых позже в эти дефекты, костных ауто трансплантатов (Рис. 4).

Из боковых, неконтактных отделов обоих мыщелков бедренной кости произведен забор аутологичных цилиндрических спонгиозных костных столбиков диаметром 14 мм и длиной 15 мм в количестве 3 шт. (Рис. 5).

После моделирования столбики-трансплантаты имплантированы в цилиндрические дефекты в медиальном мыщелке и фиксированы методом заклинивания за счет разницы в диаметре 1 мм. Спицей, диаметром 2,4 мм со сверлом на конце, имплантированные столбики-трансплантаты и подлежащая субхондральная кость рассверлены на общую глубину 30 мм. Эта манипуляция позволяет обеспечить транспорт костного мозга и локализацию его сгустка на поверхности имплантированных костных столбиков (Рис. 6).

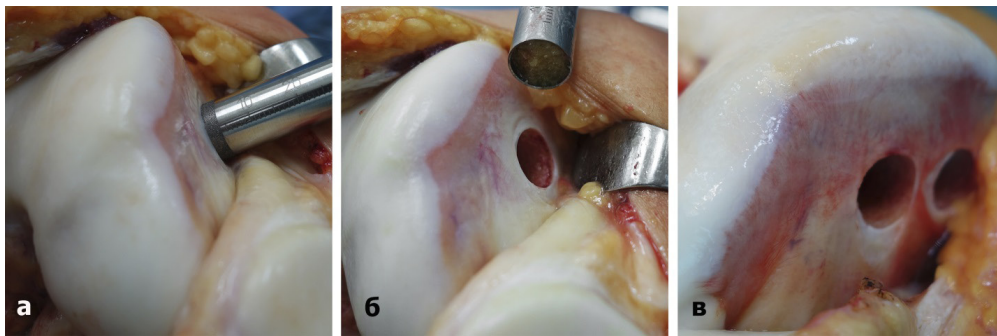


Рис. 5. Этап забора цилиндрической поллой фрезой спонгиозных костных трансплантатов из бокового отдела латерального мыщелка бедренной кости

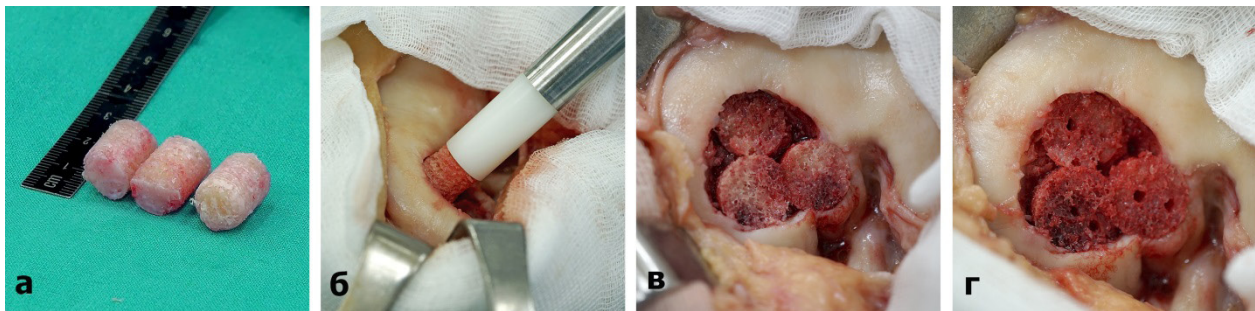


Рис. 6. а - подготовленные для имплантации цилиндрические костные ауто трансплантаты; б, в - этапы имплантации костных трансплантатов в эпицентр дефекта мыщелка; г - цилиндрические костные ауто трансплантаты после рассверливания

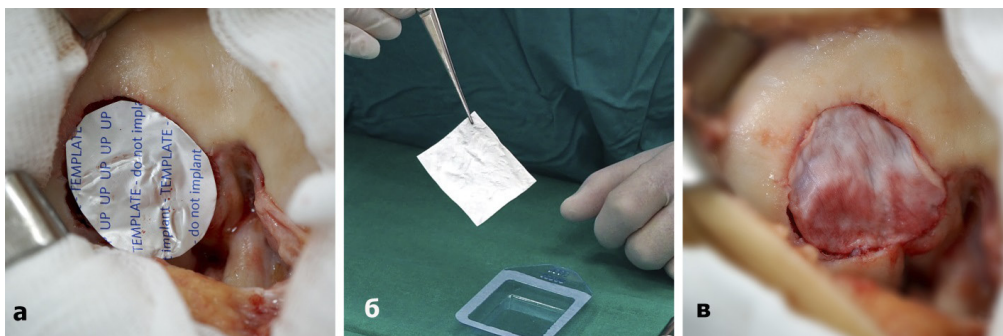


Рис. 7. а - моделирование формы дефекта хряща алюминиевым шаблоном; б - коллагеновая матрица; в - коллагеновая матрица после имплантации

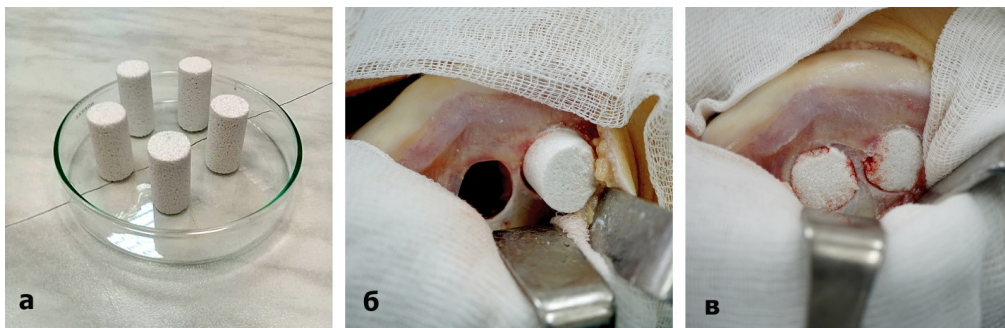


Рис. 8 а - цилиндрические биокерамические столбики; б - имплантация биокомпозитного столбика в «донорское» отверстие латерального мыщелка бедренной кости; в - оба донорских отверстия латерального мыщелка бедра заполнены биокомпозитными имплантатами

С помощью алюминиевого шаблона произведено моделирование формы и размера дефекта мышцелка. По алюминиевому шаблону смоделирована коллагеновая матрица. На имплантированную аутокость нанесен фибриновый клей и матрица уложена пористой стороной на костную поверхность дефекта мышцелка. Время экспозиции фибринового клея составило 3-4 минуты. Прочность фиксации матрицы проверена многократным сгибанием-разгибанием голени. Достигнуто полноценное замещение костной ткани в зоне поражения мышцелка, восстановление конгруэнтности его суставной поверхности и полное замещение хрящевого дефекта коллагеновой матрицей (Рис. 7).

Все 3 донорских отверстия обоих мышцелков бедренной кости заполнены спрессованными цилиндрическими биокомпозитными столбиками диаметром 15 мм, изготовленными из силикокальцийфосфатной биокерамики, обладающей остеокондуктивными свойствами. Достигнуто полное замещение донорских дефектов мышцелков биокомпозитным материалом (Рис. 8).

Спустя 6 месяцев при контрольном осмотре пациента отмечено полное восстановление амплитуды движений в коленном суставе, тонуса и силы мышц оперированной конечности и функции коленного сустава в целом. Данные МРТ свидетельствовали о качественной консолидации имплантированных костных столбиков и регенерации хрящевой поверхности в зоне имплантации коллагеновой матрицы (Рис. 9). Клинико-функциональные и МРТ результаты операции расценены как хорошие.

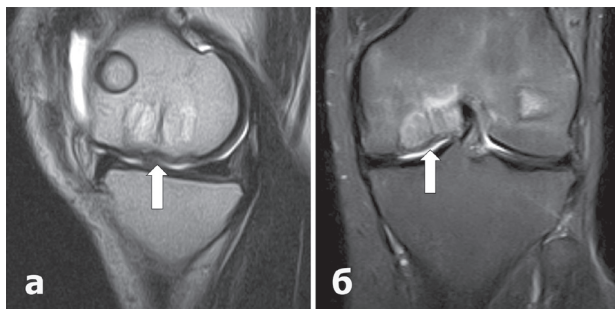


Рис. 9. МРТ картина спустя 6 месяцев с момента операции: а - сагитальная проекция, б - аксиальная проекция. Стрелками указана зона имплантации коллагеновой матрицы

Спустя 10 месяцев со дня операции больной вернулся к динамическим физическим нагрузкам (бег, прыжки, игровые виды спорта). Во время игры в футбол получил повторную травму коленного сустава. Диагностирован разрыв передней крестообразной связки. В плановом порядке, спустя 3 недели с момента повторной травмы и 11 месяцев с момента гибридной костно-хрящевой пластики, под эпидуральной анестезией выполнена ревизионная артроскопия коленного сустава, пластика ПКС трансплантатом из сухожилия четырехглавой мышцы бедра. Во время операции изучена зона имплантации коллагеновой матрицы, которая была представлена стабильной, жизнеспособной хрящевой тканью (Рис. 10). Последующее морфологическое исследование биоптата показало, что в зоне имплантации коллагеновой матрицы сформировалась зрелая волокнистая хрящевая ткань с островками хондроцитов в толще (Рис. 11). Результаты гибридной костно-хрящевой пластики расценены как хорошие.

Результаты лечения в сроки до 2 лет изучены у всех 27 пациентов, перенесших гибридную костно-хрящевую трансплантацию. Ближайшим сроком оценки ранних исходов лечения считали 6 месяцев со дня операции. Как правило, у большинства пациентов к этому сроку происходило восстановление функции оперированного КС.

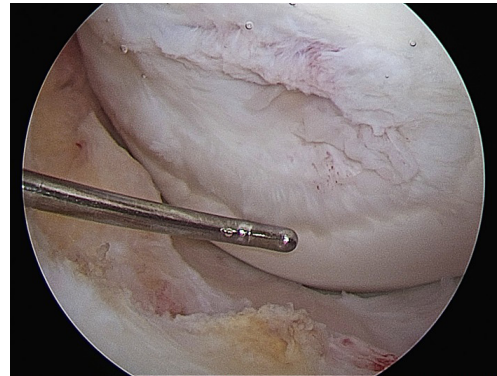


Рис. 10. Артроскопическая картина зоны имплантации матрицы спустя 11 месяцев

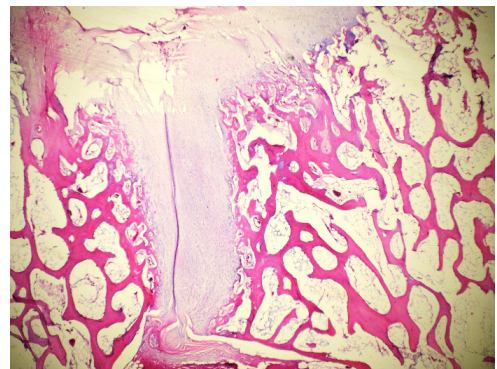


Рис. 11 Гистологическая картина хрящевой ткани спустя 11 месяцев

Ближайшим сроком оценки отдаленных исходов лечения считали 12 месяцев со дня операции. Как правило, к этому сроку наступала полная или частичная регенерация зоны пластики КХД.

Клинико-функциональные результаты лечения разделены на 3 группы (хорошие, удовлетворительные, плохие) и оценивались по следующим критериям: восстановление амплитуды движений в КС; разница в силе и тонусе четырехглавой мышцы бедра (ЧГМБ) между оперированной и здоровой конечностью; степень гипотрофии ЧГМБ; восстановление трудоспособности за максимально короткий срок; уровень физической активности по ICRS; интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); восстановление функций коленного сустава по шкале Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

Для инструментальной оценки характера регенерации хрящевой ткани использовали магнитно-резонансную томографию, а для оценки ремоделирования костной ткани - компьютерную томографию с последующей оценкой минеральной плотности костных тканей.

Анализ исходов лечения показал, что у 22 больных по совокупности описанных выше признаков отмечены хорошие результаты лечения, у 4 больных реабилитационный период осложнился тугоподвижностью КС, что потребовало интенсивного восстановления амплитуды движений. У одного

пациента послеоперационный период осложнился рецидивирующими синовитами. Необходимо отметить, что во всех случаях выявлена качественная консолидация имплантированных спонгиозных аутотрансплантатов и регенерация хрящевой поверхности зоны пластики КХД.

Анализируя технологию «Гибридной костно-хрящевой трансплантации» следует отметить, что с ее помощью возможно восстановление обширных по площади поражения (≤ 10 см²) костно-хрящевых дефектов мыщелков и межмышечковой борозды бедренной кости, мыщелков большеберцовой кости, надколенника, таранной кости. Это именно те локализации, при поражениях которых мы с успехом применили данную методику. Использование для замещения «донорских» отверстий (места забора костных трансплантатов) биокомпозитного материала на основе кальций фосфатной биокерамики, обладающей остеокондуктивными свойствами, позволил существенно упростить технику и время выполнения операции, не опасаясь проблемы дефицита пластического материала, рисков разрушения донорских костных аллотканей, существенно снизить бюджет операции. В настоящее время мы разрабатываем артроскопическую технику этой операции и надеемся представить её в ближайшем будущем.

Анализ успешных исходов лечения больных после гибридной костно-хрящевой трансплантации позволяет рекомендовать эту методику к широкому применению в клинической практике.

В заключение следует отметить, что в проблеме лечения локальных дефектов хряща много спорных, требующих разрешения вопросов. Проведенный анализ клинического материала и данных литературы еще раз подтверждает высокую актуальность данного направления современной ортопедии и необходимость дальнейшей разработки многих узловых положений этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маланин Д.А., Писарев В.Б., Новочадов В.В. Восстановление повреждений хряща в коленном суставе. Экспериментальные и клинические аспекты. Волгоград: Волгоградское научное издательство, 2010. 455 с.
2. Alford J.W., Cole B.J. Cartilage restoration, part 1: basic science, historical perspective, patient evaluation and treatment options // *Am J Sports Med.* 2005. V.33. №2. P.295–306.
3. Anders S., Wiech O., Schaumburger J. et al. Autologous Matrix induced chondrogenesis (AMIC) for focal chondral defects of the knee — first results // *J Bone Joint Surg Br.* 2009. V.91. Suppl.1. P.83-87.
4. Andriolo L., Candrian C., Papio T., Cavicchioli A. et al. Osteochondritis dissecans of the knee – conservative treatment strategies: a systematic review // *Cartilage.*-2019.-vol.10.-N3.-p.267-277.
5. Girolamo L., Schoenhuber H., Vigano M., Bait C. et al. Autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC) and AMIC enhanced by autologous concentrated bone marrow aspirate (BMAC) allow for stable clinical and functional improvements at up to 9 years follow-up: results from a randomized controlled study. // *J Clin Med.*-2019.-vol.8.- p.392-407.
6. Grimm N.L., Weiss J.M., Kessler J.L., Aoki S.K. Osteochondritis dissecans of the knee: pathoanatomy, epidemiology, and diagnosis. // *Clin Sports Med.*- 2014.-vol.33.- N2.-p.181-188.
7. Hunziker E.B. Biologic repair of articular cartilage. Defect models in experimental animals and matrix requirements // *Clin Orthop Relat Res.* 1999. V.367. Suppl.1. P.135–146.
8. Jacob R.P. AMIC technique for cartilage repair, a single-step surgical intervention as compared to other methods // *Eur Cell Mater.* 2006. V.12. Suppl.1. P.26–32.
9. Kessler J., Nikizad H., Shea K.G., Jacobs J.C. et al. The demographics and epidemiology of osteochondritis dissecans of the knee in children and adolescents. // *Am J Sports Med.*-2014.- vol.42.- P.320-326.
10. Kramer J., Bohrsen F., Lindner U. et al. In vivo matrix-guided human mesenchymal stem cells // *Cell Mol Life Sci.* 2006. V.63. №5. P.616–626.
11. Kocher M.S., Tucker R., Ganley T.J., Flynn J.M. Management of osteochondritis dissecans of the knee: current concepts review // *Am J Sports Med.*-2006.- vol.34, N7.- p.1181-1191.
12. Tarabella V., Filardo G., Di Matteo B., Andriolo L. et al. From loose body to osteochondritis dissecans: a historical account of disease definition. // *Joints.*-2016.-vol.4, N3.- p.165-170.
13. Toth F., Nissi M.J., Elermann J.M., Wang L. et al. Novel application of magnetic resonance imaging demonstrates characteristic differences in vasculature at predilection sites of osteochondritis dissecans. // *Am J Sports Med.*- 2015.- vol.43, p.2522-2527.
14. Shaikh N., Seah M.K., Khan W.S. Systematic review on the use of autologous matrix-induced chondrogenesis for the repair of articular cartilage defects in patients // *World J Orthop.*- 2017; vol.8.- N7.- p.588-601

SUMMARY

HYBRID OSTEOCHONDRAL TRANSPLANTATION - A NEW METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF OSTEOCHONDRITIS DISSECANS OF THE KNEE JOINT

Lazishvili G., Egiazarian K., Ratjev A., Shpak M., Maglaperidze I.

Pirogov Medical University, department of traumatology and orthopedy, Russia

Knee osteochondritis dissecans, or Koenig's disease, is commonly found in active young people engaged in manual labor, sports etc., i.e. socially active population. Today, we have a good number of surgical methods to treatment of this disorder; however, there is still much controversy about their application, and no single approach is considered to be the optimal one. Plus, high-quality biomaterials required for the intervention are sometimes unavailable. The analysis of the results of treatment of patients (spanning several years) proved urgency of the problem and highlighted the necessity to solve a number of related issues.

This paper presents the optimal method for surgical correction of Koenig's disease - "hybrid osteochondral transplantation". Indications for surgical intervention are justified, the technique of the operation is described, recommendations are given based on the practical experience of the authors. An analysis of the use of this technique in 27 patients showed its high efficiency, which allows the authors to recommend it for widespread use in clinical practice.

Keywords: local cartilage defects, knee joint, osteochondritis dissecans, Koenig's disease, osteochondral defect, collagen scaffold, mosaic plastic.

РЕЗЮМЕ

ГИБРИДНАЯ КОСТНО-ХРЯЩЕВАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – НОВЫЙ СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЕКАЮЩЕГО ОСТЕОХОНДРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ратьев А.П., Шпак М.А., Маглаперидзе И.Г.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра травматологии и ортопедии, Россия

Рассекающий остеохондрит коленного сустава или болезнь Кенига наиболее часто встречается у активных молодых людей, занятых физическим трудом, спортом, т.е. представителей социально активной прослойки населения. Несмотря на разнообразие современных методик хирургического лечения болезни Кенига, остается много спорных вопросов по их применению, отсутствует оптимальный подход и ограничена доступность к качественным биоматериалам, необходимым при вмешательстве. Проведенный анализ результатов лечения пациентов за несколько лет показал актуальность и необходимость решения многих вопросов этой проблемы.

В статье представлена оптимальная методика хирургической коррекции костно-хрящевых дефектов при болезни Кенига - «гибридная костно-хрящевая трансплантация». Обоснованы показания к оперативному вмешательству, описана техника операции, даны рекомендации, основанные на практическом опыте авторов. Анализ применения данной методики у 27 больных показал ее высокую эффективность, что позволяет авторам рекомендовать этот метод к широкому применению в клинической практике.

რეზიუმე

ძვალ-ხრტილოვანი ჰიბრიდული ტრანსპლანტაცია - მუხლის სახსრის განმარტვებელი ოსტეოქონდრიტის ქირურგიული მკურნალობის ახალი მეთოდი

გ. ლაზიშვილი, კ. ეგიაზარიანი, ა. რატიევი, მ. შპაკი, ი. მაღლაფერიძე

ნ. პიროგოვის საც. რუსეთის ეროვნული კვლევითი სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტრავმატოლოგიის და ორთოპედიის კათედრა, რუსეთი

მუხლის სახსრის განმარტვებელი ოსტეოქონდრიტი, ანუ კენიგის დაავადება, უფრო ხშირად გვხვდება აქტიურ ახალგაზრდებში, რომლებიც დაკავებულნი არიან ფიზიკური საქმიანობით, სპორტით. ე.ი. მოსახლეობის სოციალურად აქტიური ფენის წარმომადგენლებში. კენიგის დაავადების ქირურგიული მკურნალობის თანამედროვე მეთოდების მრავალფეროვნების მიუხედავად, მათ გამოყენებასთან დაკავშირებით რჩება ბევრი საკამათო საკითხი: არ არსებობს ოპტიმალური მიდგომა და შეზღუდულია ხელმისაწვდომობა მაღალი ხარისხის ბიომასალებზე, რომლებიც აუცილებელია ქირურგიული ჩარევის შემთხვევაში. განხორციელებული მკურნალობის შედეგების ანალიზმა აჩვენა პრობლემის მაღალი აქტუალობა და ამ პრობლემასთან დაკავშირებული ბევრი საკითხის გადაჭრის აუცილებლობა. სტატიაში წარმოდგენილია კენიგის დაავადებით პაციენტებში ძვალ-ხრტილოვანი დეფექტების ქირურგიული კორექციის ოპტიმალური მეთოდი - "ძვალ-ხრტილოვანი ჰიბრიდული ტრანსპლანტაცია", ქირურგიული ჩარევის დადასტურებული ჩვენება, ოპერაციის ტექნიკის/მეთოდის აღწერა, რეკომენდაციები ავტორთა პრაქტიკულ გამოცდილებაზე დაყრდნობით. 27 პაციენტში მოცემული მეთოდის გამოყენების ანალიზმა აჩვენა მისი მაღალი ეფექტურობა, რაც საშუალებას აძლევს ავტორებს რეკომენდაცია გაუწიონ კლინიკურ პრაქტიკაში მის ფართო გამოყენებას.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА

¹Фищенко Я.В., ²Пионтковский В.К., ³Колисниченко В.А., ¹Кравчук Л.Д.

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев; ²Ровенская областная клиническая больница; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Проблема лечения дегенеративных заболеваний пояснично-крестцового отдела позвоночника по сей день весьма актуальна, поскольку показатели заболеваемости населения этой патологией имеют тенденцию к постоянному росту [1,2]. Боль в спине относится к хроническим заболеваниям, часто ведущим к ограничению активности среди лиц трудоспособного возраста. Несмотря на рост количества исследований, посвящённых различным аспектам данной патологии, совершенствование диагностических методов, разработку новых высокоспецифичных и высокотехно-

логических методов лечения, проблема боли пояснично-крестцовой локализации по сей день остается нерешенной [2,3].

Методики хирургического лечения грыж межпозвоночных дисков (МПД) поясничного отдела позвоночника прогрессивно сменяют одна другую. В последние годы широкое распространение минимально-инвазивных хирургических вмешательств привело к внедрению в спинальную хирургию эндоскопической техники для удаления грыж межпозвоночных дисков на пояснично-крестцовом уровне [3-6]. Применение эндоскопической трансфораминальной

микродискэктомии (ЭТМ) достаточно широко распространено в Западной Европе [6-9]. Инструменты для ее выполнения постоянно совершенствуются, что расширяет ее возможности. Эндоскопическая дискэктомия завоевывает все большую популярность в связи с наименьшей травматичностью доступа. Цель исследования - оценка эффективности применения трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии у больных грыжами межпозвоночных дисков на уровне L₃ - S₁ поясничного отдела.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 468 пациентов с грыжами МПД поясничного отдела позвоночника, из них: 262 пациента проходили лечение в Ровенской областной клинической больнице; 206 пациентов – в клинике хирургии позвоночника Института травматологии и ортопедии НАМН Украины. Исследование проведено в период с апреля 2016 г. по январь 2019 г. Среди обследованных 206 женщин и 262 мужчины в возрасте 29-76 лет. Всем больным в предоперационном периоде проведено МРТ или КТ поясничного отдела позвоночника, функциональные рентгенограммы, общеклинические обследования.

Показаниями к проведению оперативного вмешательства являлись: неэффективность консервативного лечения компрессионного корешкового синдрома в течение 6-8 недель, кауда-синдром, острый парез ступни, нарастание неврологической симптоматики на фоне консервативного лечения.

В таблице представлено распределение пациентов в соответствии с локализацией грыжи МПД по данным МРТ исследования. Так, у 305 (65,1%) пациентов больных грыжа диагностирована на уровне L₄-L₅, у 135 (28,8%) больных на уровне L₅-S₁, у 16 (3,5%) больных на уровне L₃-L₄, у 12 (2,6%) пациентов на 3 уровнях L₄-L₅, L₅-S₁.

Техника проведения операции. Оперативное вмешательство проводили набором МахMore, предложенным Т. Hoogland, с использованием хирургической техники outside – in [6]. В положении больного на животе проводили разметку для определения траектории входа дилататора. На уровне L₅-S₁ отступали от срединной линии на 12-14 см, на L₄-L₅ - 10-12 см, на уровне L₃-L₄ – 8-10 см. Для определения угла входа проводили траекторию через верхушку латеральной фасетки и основание грыжи. После проведения местного обезболивания 2% раствором лидокаина устанавливали спинальную иглу на верхушку латеральной фасетки, по игле вводили спицу-проводник, по которой вводили мягкотканевые дилататоры, иглу Tom-Shidi и костные развертки от 4,5 до 9 мм поочередно. Все действия контролировали с помощью электронно-оптического преобразователя в 2-проекциях.

После проведения частичной резекции латеральной фасетки трансфораминально вводили рабочую канюлю, по которой вводили эндоскоп с постоянной подачей стерильного физраствора, предварительно подогретого до температуры

тела с давлением 80 мм.рт.ст. После идентификации грыжевого выпячивания удаляли его с помощью микроронжера, а большие секвестры, не помещавшиеся в рабочий канал эндоскопа, удаляли вместе с оптикой.

Для полного удаления мелких частиц диска, эпидуральных спаек и разволокненной задней продольной связки применяли радиочастотный электрод Triger-Flex, который присоединяли к радиочастотному генератору с рабочей температурой на его конце до 42°C. Низкотемпературная коагуляция уменьшает реакцию окружающих тканей на вмешательство и является профилактикой образования эпидурального фиброза. Положительным признаком полной декомпрессии корешка считали наличие пульсации твердой мозговой оболочки и корешка. В послеоперационном периоде проводили контрольное МРТ исследование для верификации полного удаления грыжи.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде больным рекомендовано принятие нестероидных противовоспалительных препаратов, габапентина, периферических миорелаксантов в течение 7-10 дней. Прием нейротропных препаратов рекомендован в течение 1 месяца. По результатам наблюдений, средняя продолжительность койко-дня пациентов составила 3 дня, вертикализация больного осуществлялась спустя 2-3 часа после завершения процедуры.

Оценка болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В предоперационном периоде в группе средний показатель уровня боли по ВАШ составил 8,8±0,7 баллов, спустя 6 месяцев после операции – 1,2±0,5 балла, с преобладанием люмбагии и с почти полным отсутствием корешковой боли.

Оценка качества жизни по Oswestry Disability Index (ODI). Средний показатель по группе среди прооперированных составил 35,9%, что соответствует хорошему результату и указывает, что качество жизни и функциональные возможности прооперированных пациентов намного улучшились.

Послеоперационные осложнения.

У 7 (1,5%) пациентов на уровне L₅-S₁ с астеническим телосложением не удалось провести трансфораминальный доступ ввиду высокого расположения крыла подвздошной кости, что стало причиной проведения открытой операции

У 28 (6,0%) больных в течение 6 месяцев возник рецидив грыжи. Данный факт, по всей вероятности, объясняется тем, что методика трансфораминальной эндоскопической микродискэктомии не предусматривает радикальной ревизии и кюретажа полости диска и может в дальнейшем привести к миграции свободных фрагментов из межтелового промежутка в позвоночный канал. По данным некоторых литературных источников [3,4], рецидив грыжи диска после открытой микродискэктомии варьирует в пределах от 3 до 9%. Полученные нами результаты (рецидив у 6% пациен-

Таблица. Распределение пациентов по локализации грыж МПД (n=468)

Локализация \ Уровень	L ₃ -L ₄	L ₄ -L ₅	L ₅ -S ₁	L ₄ -L ₅ -S ₁
срединная		70	29	
парамедианная	16	181	76	
фораминальная		42	30	12
экстрафораминальная		12		
Всего	16 (3,5%)	305 (65,1%)	135 (28,8%)	12 (2,6%)

тов) подтверждают данные других авторов. У остальных 440 (94,1%) больных отмечены в динамике позитивные результаты неврологической симптоматики.

У 6 (1,28%) больных произошло интраоперационное повреждение твердой мозговой оболочки, по-видимому, из-за наличия эпидурального спаечного процесса вследствие длительной болезни и центрального стеноза позвоночного канала. Для профилактики ликвореи применяли губку ТахоКомб и наложение глубокого шва на рану. Данное осложнение не отразилось на результатах лечения, а его процент не выше, чем при проведении традиционной микродискэктомии.

По результатам проведенных исследований возможно определить основные показания к проведению эндоскопической трансфораминальной микродискэктомии, в частности: наличие грыжи межпозвонкового диска или свободного секвестра на любом уровне поясничного отдела позвоночника с наличием корешкового синдрома, который не поддается консервативному лечению на протяжении 6-8 недель; острый парез стопы; кауда-синдром.

К противопоказаниям следует отнести: высокое расположение крыльев подвздошной кости, что делает невозможным выполнение трансфораминального доступа на уровне L₅-S₁; наличие нестабильности позвоночно-двигательного сегмента на оперируемом уровне; выраженный центральный стеноз позвоночного канала (сагиттальный размер до 10 мм) за счёт гипертрофии жёлтой связки и фасеточных суставов; далекая краниальная, или каудальная миграция свободного секвестра (более 50% тела позвонка); выраженный рубцово-спаечный эпидурит; варикоз эпидуральных вен.

Выводы.

1. Методики хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника прогрессивно сменяют одна другую. В последние годы широкое распространение минимально-инвазивных хирургических вмешательств привело к внедрению в спинальную хирургию эндоскопической техники для удаления грыж межпозвонковых дисков на пояснично-крестцовом уровне.

2. Полученные данные, основанные на результатах лечения пациентов (n=468) с грыжами дисков на уровне L₃-S₁, подтверждают эффективность применения методики эндоскопической трансфораминальной микродискэктомии. Данная методика позволяет в короткие сроки вернуть пациента к активному образу жизни, что подтверждают результаты опросника ODI (средний показатель в послеоперационном периоде по группе среди прооперированных составил 35,9%), и положительно изменить проявления неврологической симптоматики (уровень боли по ВАШ в группе пациентов спустя 6 месяцев после операции – 1,2 ± 0,5 балла).

3. У 28 (6,0%) больных в течение 6 месяцев возник рецидив грыжи, однако у остальных 440 (94,1%) пациентов в динамике отмечена положительная неврологическая симптоматика, что подтверждает высокую эффективность и безопасность процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Ю.А., Педаченко ЕГ, Слынько ЕИ. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. К.: УИПК «ЕксОб»; 2006: 348.
2. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J. 2016; 15 (Suppl 2): 192–300.

3. Kambin P. Arthroscopic microdiscectomy. Minimal intervention spinal surgery. Baltimore: Urban and Schwarzenberg: 1991; 148.

4. Caspar W. A new surgical procedure for lumbar disc herniation causing less tissue damage through a microsurgical approach. Advances in Neurosurg. 1977; Vol.4:74–77.

5. Kambin P. History of disc surgery. Arthroscopic microdiscectomy. Baltimore: 1991; 86.

6. Hoogland T. Transforaminal endoscopic discectomy with for minoplasty for lumbar disc herniation. Surg. Tech. Orthop. 2003; 6.

7. Hoogland T, Scheckenbach C. Die endoskopische transforaminale disk ektomie lumbal enbandscheiben for fallen. Orthop. Prax. 1998; 34:352–55.

8. Hoogland T, Schubert M, Miklitz B. Transforaminal posterolateral endoscopic discectomy with or without the combination of a low-dose chymopapain: a prospective randomized study in 280 consecutive cases. Spine 2003; 31: 890–97.

9. Rutten S. Endoscopic lumbar disc surgery. Manual of Spine Surgery. Springer, Heidelberg, New York, Dordrecht, London: 2012; 303.

10. Ahn Y, Lee S. Outcome predictors of percutaneous endoscopic lumbar discectomy and thermal annuloplasty for discogenic low back pain. Acta Neurochir. 2010; 152(10): 1695–1702.

11. Wang H, Huang B, Li C, Zhang Z, Wang J, Zheng W, Zhou Y. Learning curve for percutaneous endoscopic lumbar discectomy depending on the surgeon's training level of minimally invasive spine surgery. ClinNeuroNeurosurg. 2013; 115(10):1987-91.

12. Komp M, Hanh P, Oezdemir S. Operation of lumbar zygoapophyseal joint cyst using a full - endoscopic inter-laminar and transforaminal approach: prospective 2-year results of 74 patients. Surg. Innov. 2014; 21: 605-14.

13. Komp M, Hanh P, Oezdemir S. Bilateral decompression of lumbar central stenosis using the full-endoscopic inter-laminar technique: a prospective, randomized, controlled study. Pain Physician. 2015; 18:61 – 70.

14. Rutten S, Komp M, Oezdemir S. Current status of full – endoscopic techniques in the surgical treatment of disc herniation and spinal canal stenosis. Chines Journal of Bone and Joint 2014; 3: 571 – 84.

15. Rutten S, Komp M, Hanh P. Decompression of lumbar lateral spinal stenosis: full – endoscopic, interlaminar technique. Oper. Orthop. Traumatol. 2013.

SUMMARY

EXPERIENCE WITH ENDOSCOPIC TRANSFORAMINAL MICRODISCECTOMY IN THE TREATMENT OF HERNIAS OF INTERVERTEBRAL DISCS OF THE LUMBAR SPINE

¹Fishchenko I., ²Piontkovsky V., ³Kolisnichenko V.,
¹Kravchuk L.

¹SI «Institute of Traumatology and orthopedics NAMS of Ukraine», Kiev; ²Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne; ³SI «Kharkiv National University. V.N. Karazin», Ukraine

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of transforaminal endoscopic microdiscectomy in patients with herniated intervertebral discs at the L3 - S1 level of the lumbar spine.

A retrospective analysis of the treatment of 468 patients with

hernias of intervertebral discs of the lumbar spine was conducted, of them: 262 patients were treated in the Rivne Regional Clinical Hospital; 206 patients in the spinal surgery department of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy Medical Sciences of Ukraine". The study was conducted in the period from April 2016 to January 2019. In the preoperative period, all patients underwent an MRI or CT scan - examination of the lumbar spine, functional radiographs, and general clinical examinations were performed.

According to the results of studies in the postoperative period, a significant improvement in the quality of life of the operated patients was revealed in accordance with the Oswestry Disability Index (the average for the group was 35,9%, which corresponds to a good result). There was a positive dynamics of pain in VAS (in the preoperative period – 8,8 ± 0,7 points; 6 months after the operation – 1,2 ± 0,5 points, with a predominance of lumbodynia and with an almost complete absence of radicular syndrome). In 28 (6,0%) patients, a hernia recurred within 6 months, however, in the remaining 440 (94,1%) patients, positive results of neurological symptoms were observed in dynamics.

The obtained results confirm the high efficiency of ETD and the low risk of postoperative complications.

Keywords: intervertebral disc hernia, transforaminal endoscopic microdiscectomy.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРАМИНАЛЬНОЙ МИКРОДИСКЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА

¹Фищенко Я.В., ²Пионтковский В.К.,

³Колисниченко В.А., ⁴Кравчук Л.Д.

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев; ²Ровенская областная клиническая больница; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Цель исследования - оценка эффективности применения трансфораминальной эндоскопической микродискектомии у больных грыжами межпозвонковых дисков на уровне L₃-S₁ поясничного отдела.

Проведен ретроспективный анализ лечения 468 пациентов с грыжами межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника, которым выполнена эндоскопическая трансфораминальная микродискектомия, из них: 262 пациента проходили лечение в Ровенской областной клинической больнице; 206 пациентов – в клинике хирургии позвоночника Института травматологии и ортопедии НАМН Украины. Исследование проведено в период с апреля 2016 г. по январь 2019 г. Всем больным в предоперационном периоде проведены МРТ или КТ поясничного отдела позвоночника, выполнены функциональные рентгенограммы, общеклинические обследования.

По результатам исследований в послеоперационном периоде выявлено значимое улучшение качества жизни прооперированных пациентов в соответствии с анкетированием по Oswestry Disability Index, средний показатель по группе со-

ставил 35,9%, что соответствует хорошему результату. Отмечена положительная динамика боли по визуально-аналоговой шкале (в предоперационном периоде - 8,8±0,7 баллов; спустя 6 мес. после операции - 1,2±0,5 балла, с преобладанием люмбалгии и почти полным отсутствием корешкового синдрома). У 28 (6,0%) больных в течение 6 месяцев возник рецидив грыжи, однако у остальных 440 (94,1%) больных в динамике отмечены позитивные результаты неврологической симптоматики.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность эндоскопической трансфораминальной микродискектомии и невысокий риск послеоперационных осложнений.

რეზიუმე

ენდოსკოპიური ტრანსფორამინური მიკროდისკექტომიის გამოყენების გამოცდილება წელის მალთაშუა დისკების თიაქარის მკურნალობისას

¹ი.ფიშჩენკო, ²ვ. პიონტოვსკი, ³ვ.კოლისნიჩენკო,

⁴ლ. კრავჩუკი

¹ უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი¹, კიევი, უკრაინა; ²როვნოს საოლქო კლინიკური საავადმყოფო; ³ხარკოვის ვ. კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

ჩატარებულია წელის მალთაშუა დისკების თიაქარის ქირურგიული მკურნალობის 468 კლინიკური შემთხვევის რეტროსპექტიული ანალიზი პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ენდოსკოპიური ტრანსფორამინური მიკროდისკექტომია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტრანსფორამინური მიკროდისკექტომიის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება L₃ - S₁ დონეზე წელის მალთაშუა დისკების თიაქარის მქონე პაციენტებში.

ჩატარდა 468 პაციენტის მკურნალობის შედეგების რეტროსპექტიული ანალიზი, მათგან: 262 პაციენტი მკურნალობდა როვნოს საოლქო კლინიკურ საავადმყოფოში, 206 - ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტში. კვლევა ჩატარდა 2016 წლის აპრილიდან 2019 წლის იანვრის ჩათვლით. ყველა პაციენტს ოპერაციისწინა პერიოდში ჩაუტარდა ხერხემლის წელის განყოფილების მაგნიტურ-რეზონანსული ან კომპიუტერული ტომოგრაფია, ფუნქციური რენტგენოგრაფია, ზოგადი კლინიკური კვლევები.

ჩატარებული კვლევების შედეგების მიხედვით, პოსტოპერაციულ პერიოდში Oswestry-ით ანკეტირებით აღინიშნება პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება (საშუალო მაჩვენებელი ჯგუფში - 35.98%, რაც კარგ შედეგს შეესაბამება). აღინიშნა ტკივილის დადებითი დინამიკა (წინასაოპერაციო პერიოდში - 8,8±0,7 ქულა; ოპერაციიდან 6 თვის შემდეგ - 1,2±0,5 ქულა, ლუმბალგიის სიჭარბით და ფსევების სინდრომის თითქმის არარსებობით). 28 (6,0%) პაციენტში 6 თვის განმავლობაში განვითარდა თიაქარის რეციდივი, თუმცა დანარჩენ 440 (94,1%) პაციენტში აღინიშნა ნევროლოგიური სიმპტომების დადებითი დინამიკა.

მიღებული შედეგები ადასტურებს ენდოსკოპიური ტრანსფორამინური მიკროდისკექტომიის მაღალ ეფექტურობას და პოსტოპერაციული გართულებების დაბალ რისკს.

FACTORS INFLUENCING RECOVERY AFTER PANCREATODUODENECTOMY: UNICENTER EXPERIENCE

Dronov A., Zemskov S., Levchenko L., Rozhkova V., Prytkov F.

O.O. Bogomolets National Medical University, Department of General Surgery №1, Kyiv, Ukraine

Pancreaticoduodenectomy (PD) is considered as one of the most complicated abdominal surgeries. In spite of significant decreasing of mortality rate, professionals still face with the incidence of post-operative complications ranging from 40% – 58% [13]. The most common complications are post-operative pancreatic fistula (POPF) and delayed gastric emptying (DGE) – 10-15% and 20-50%, respectively [2-4]. There is unified classification of these complications made by ISGPS [5-6].

Indications for PD are pancreatic ductal adenocarcinoma, NET, intraductal papillary-mucinous neoplasm (IPMN) and other cystic tumors, pancreatic mucinous neoplasms, periampullary carcinomas, chronic pancreatitis [1]. Our aim was to characterize incidence of delayed gastric emptying (DGE) and post-operative pancreatic fistula (POPF) following pancreaticoduodenectomy. Examine influence of these and other factors, including differentiation grade, histological subtype (adenocarcinomas vs. other), T and N status on overall survival.

Material and methods. We studied 97 patients who underwent PD performed by one surgeon between 2012 and 2018 in Kyiv Center for Liver, Pancreas, and Bile Ducts Surgery named after V.S. Zemskov. Follow-up was made for 84 patients, minimal was 1 month and maximal - 75. The variables analyzed were age, gender, diagnosis, histological data, staging, operation, and extent of lymphadenectomy, survival, and complications (Table 1).

All tumors were staged according to the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer Staging. Preoperative, intraoperative, and postoperative variables, along with survival data and histological type of tumor were retrieved and analyzed from medical records. All of identified patients had neoplasms of following localizations: head and neck of pancreas, CBD, major duodenal papilla, NET, duodenum. DGE and POPF were classified using The Revised 2016 International Study Group of Pancreatic Surgery criteria.

Categorical variables were compared using Chi-Square test (χ^2) and Fisher's exact test and reported as number (n) and percentage (percentage). Survival data were computed using Kaplan-Meier method. Log-rank test was used to compare the categorical groups in univariate analysis. All results were reported with the appropriate summary statistic, measure of dispersion/variance, and measure of statistical significance. P values of < 0.05 were considered statistically significant. The statistical analysis was conducted using the MedCalc Version 5.00.012.

Results and their discussion. The incidence of post-operative complication is presented in Table 2 and Fig.1. POPF was present in 15 patients (15,3%): grade B in 7 (7,1%) and grade C in 8 (8,2%). DGE was present in 22 patients (22,4%): grade B in 15 (15,3%) and grade C in 7 (7,1%). Grade A was excluded from our analysis due to its low clinical relevance. The youngest patient in this cohort was 18 years old and the oldest was 81 years old. The overall median survival after PD was 20,9 months. The median of follow-up was 23 months (Table 1). Pathological analysis identified T3 disease in 42,8% of cases (42/97), and nodal positivity in 25,7% (25/97) of patients. Most of the patients (45%) were found to have stage 2 disease.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of overall study population

Clinical characteristics of patients	Overall (n=97);N (%)
Age	62.15±11,8
Male	57 (58,8)
Female	40 (41,2)
Histological data	
G1,G2	73(75,3)
G3	12(12,4)
T1	4 (4,1)
T2	35 (36,1)
T3	42 (43,3)
T4	11(11,3)
Nx	30 (30,9)
N0	38 (39,2)
N1	24 (24,7)
N2	1 (1)
M0	87 (89,7)
M1	4(4,1)
Mx	1(1)
Stage	
Grade I	5 (5,1)
Grade II	45 (46,4)
Grade III	39 (40,2)
Grade IV	2 (2)
Multivisceral resection	10 (10,3)
Duodenal-preserving PD	4 (4)
Pancreatico-gastric anastomosis	1 (1)
Extent of lymphadenectomy	
Standart	89 (90,8)
Extended	9 (9,2)
Mean survival (month)	20,97±20,8

Table 2. Complications rate

Pancreatic fistula	
Grade A	3 (3%)
Grade B	7 (7,1%),
Grade C	8 (8,2%).
Delayed gastric emptying	
Grade A	46 (46,9%),
Grade B	15 (15,3%)
Grade C	7 (7,1%).

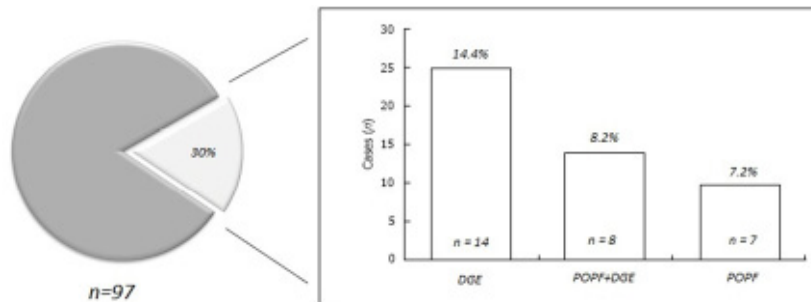


Fig.1. Overall incidence of complications

For patients with POPF grade C overall survival rate was significantly lower than for patients with POPF grade B or 0 ($p < 0,0005$) (Fig.2). We didn't find difference in survival for patients with DGE (grade B/C) vs patients without DGE ($p = 0,64$) (Fig.3). OS for patients with G1-G2 had a trend to higher OS comparing to tumors with G3-G4 ($p = 0,12$) (Fig.4). There was no significant influence of histological subtype (adenocarcinomas vs. other), T and N status on OS ($p = 0,193$, $p = 0,7$ and $p = 0,74$, respectively).

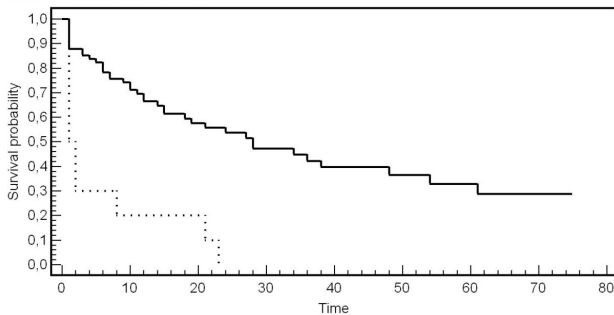


Fig.2. Survival curve for patients who had POPF Grade B ($n = 7$, black curve) and POPF Grade C ($n = 8$, dotted grey curve), $p < 0,0005$

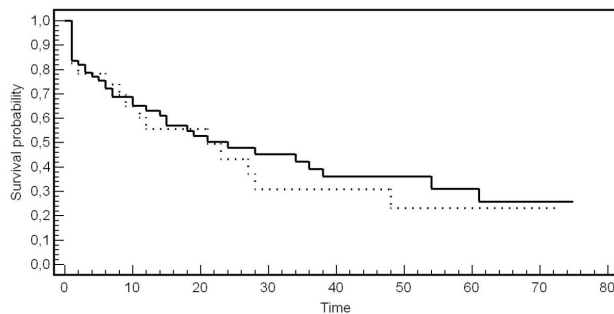


Fig.3. Survival curve for patients who had DGE Grade B or C ($n = 22$, dotted grey curve) and didn't have one ($n = 75$, black curve), $p = 0,64$

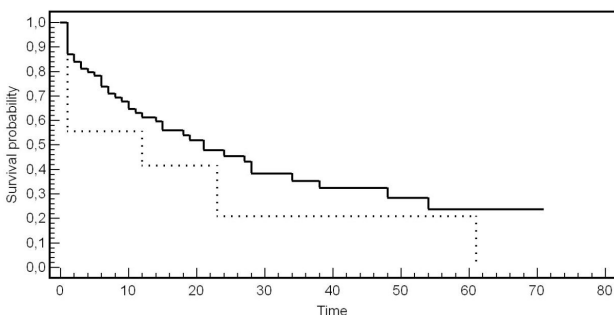


Fig.4. Survival curve for patients with G1-G2 ($n = 11$, dotted grey curve) and G3-G4 ($n = 80$, black curve), $p = 0,12$

Occurrence of DGE was associated with POPF ($\chi^2 = 9,5$; $p = 0,003$). Also we estimated influence of extent of lymphadenectomy on occurrence of POPF. We didn't find significant association between these two variables ($\chi^2 = 0,48$; $p = 0,486$).

According to Kaplan-Meier analyzes, 1-year and 5-year survival rate was 62% and 29%, respectively (Fig.5). Likewise, we analyzed 1-year and 5-year survival rate for patients with pancreatic ductal adenocarcinomas ($n = 38$) were 55% and 9%, respectively. Median OS and median of follow-up for these patients were both 14 months (Fig.6).

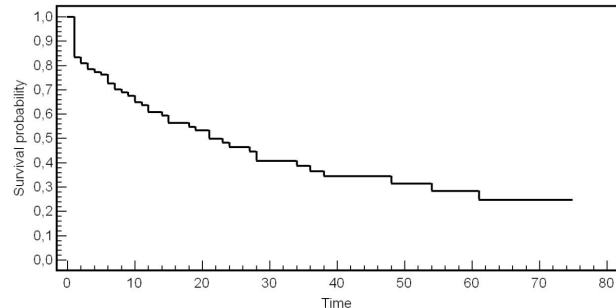


Fig.5. Survival curve ($n = 84$)

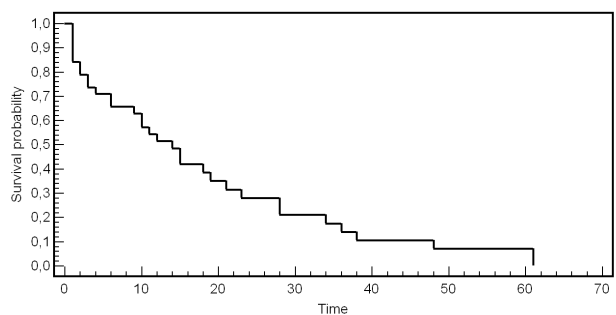


Fig.6. Survival curve for patients with pancreatic ductal adenocarcinomas ($n = 38$)

Pancreaticoduodenectomy is performed in case of benign and malignant neoplasms of pancreaticoduodenal area and is known as one of the most technically difficult abdominal surgeries. First successful PD was performed by Kaush in 1912 as two-stage procedure. Almost 30 years later American surgeon Allen Whipple reported series of 41 consequent procedures with post-operative mortality rate 29%. There have occurred five bile and eight pancreatic fistulas. In 1946 two surgeons from Mayo Clinic presented 30 cases of one-stage procedures in a form that we now know as classic pancreaticoduodenectomy – en-bloc resection of the gallbladder with the common bile duct (CBD), gastric antrum, duodenum, and pancreatic head. By the 1960s, post-operative mortality rate was near to 26%. But with

development of medical technologies Whipple procedure was improved and modified and now peri-operative mortality rate never goes higher than 4%. Improvements in operative and anesthetic techniques,

regionalization to high-volume centers, implementation of standardized recovery pathways, and better understanding and management of common complications have all contributed to the dramatic decline in postoperative mortality.

Such complication as postoperative pancreatic fistula and delayed gastric emptying lead to decrease of overall survival and may complicate recovery of these patients [8]. We studied the influence of these and other potential factors of influence (differentiation grade, T and N status, histological type and extent of lymphadenectomy) on overall survival.

We found correlation between occurrence of POPF Grade C and OS for patients after PD ($p=0,0005$). Our data is confirmed by meta-analysis of Pedrazzoli S [9]. They studied 485 articles and in 208 the association between survival and POPF occurrence was discovered. It was mentioned that for patients with POPF Grade C mortality rate was 25,7% (range 0-100%).

We didn't find correlation between occurrence of DGE Grade B/C and OS ($p=0,63$). We assume that this result is associated with size of the sample, since similar study performed by Futagawa Y et al [10] discovered correlation between DGE Grade C and 5-year survival rate (32,7% ($n=140$)) for patients with DGE Grade C and 41% ($n=243$) without DGE, $p = 0.02$). Authors claim that their study was first to discover this correlation.

Another aim of our study was to find the association between POPF and DGE occurrence. Mohammed S et al [11] proved that POPF is trigger factor for DGE occurrence ($p=0,001$). This corresponds to our results.

Chen S.C. et al [12] found out that low grade of tumor differentiation (G1) is independent prognostic factor for long-term survival of patients after PD ($p=0.028$). We discovered trend to higher OS for patients with low (G1) and intermediate (G2) grade of tumor differentiation ($p=0,1054$). This result requires further investigation in bigger sample.

Conrad C. et al [14] showed 1- and 5-year OS rates of 77,8 and 30% for patients with adenocarcinomas who underwent open PD. That correlates with our data - 62% and 29%, respectively. 5-year survival rate was 9% for patients with pancreatic ductal adenocarcinomas, which is considered as one of the most malignant types of cancer. Hsu CP (2018) had similar results of 5-year survival rate - 10.1%.

Conclusions. POPF, especially grade C, is accompanied by decrease in OS and is associated with occurrence of DGE in patients after pancreaticoduodenectomy. DGE, T and N status, histological type of the tumor have no influence on OS. Although we found a tendency of influence of tumor differentiation on the overall survival of patients. Nevertheless, many questions remain disputed and require further study on larger samples.

REFERENCES

1. Venugopal, R. Pylorus-Preserving Pancreaticoduodenectomy (Whipple Procedure). Medscape. 2016, Aug.
2. Lermite E, Sommacale D, Piardi T et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. // Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2013 Jun; 37(3):230-9.
3. Malleo G, Pulvirenti A, Marchegiani G et al. Diagnosis and management of postoperative pancreatic fistula. // Langenbeck's Arch Surg. 2014 Oct; 399(7):801-10.

4. Crippa S, Salvia R, Falconi M et al. Anastomotic leakage in pancreatic surgery. // HPB (Oxford). 2007;9(1):8-15.
5. Wente MN, Bassi C, Dervenis C et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). // Surgery. 2007 Nov;142(5):761-8.
6. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C et al. International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. // Surgery. 2017 Mar; 161(3):584-591.
7. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreaticoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. // Ann Surg. 1998 Oct; 228(4):508-17.
8. Pedrazzoli S. Pancreaticoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. // Medicine (Baltimore). 2017 May; 96(19):e6858.
9. Perysinakis I, Avlonitis S, Georgiadou D et al. Five-year actual survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic head cancer. // ANZ J Surg. 2015 Mar; 85(3):183-6.
10. Futagawa Y, Kanehira M, Furukawa K et al. Impact of delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy on survival. // J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017 Aug; 24(8):466-474.
11. Mohammed S, Van Buren Ii G, McElhany A et al. Delayed gastric emptying following pancreaticoduodenectomy: Incidence, risk factors, and healthcare utilization. // World J Gastrointest Surg. 2017 Mar; 27;9(3):73-81.
12. Chen SC, Shyr YM, Wang SE. Longterm survival after pancreaticoduodenectomy for peripapillary adenocarcinomas. // HPB (Oxford). 2013 Dec; 15(12):951-7.
13. Grobmyer SR, Pieracci FM, Allen PJ et al. Defining Morbidity after Pancreaticoduodenectomy: Use of a Prospective Complication Grading System. // Journal of the American College of Surgeons. 2007; 204:356-364.
14. Conrad C, Basso V, Passot G et al. Comparable long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma: a propensity score weighting analysis. // Surg Endosc. 2017 Oct;31(10):3970-3978.

SUMMARY

FACTORS INFLUENCING RECOVERY AFTER PANCREATODUODENECTOMY: UNICENTER EXPERIENCE

Dronov A., Zemskov S., Levchenko L., Rozhkova V., Prytkov F.

O.O. Bogomolets National Medical University, Department of General Surgery №1, Kyiv, Ukraine

Our purpose was to determine the incidence of pancreatic fistula (POPF) and delayed gastric emptying (DGE), assess impact of these and other potential factors of influence on overall survival. We analyzed 97 patients who underwent pancreaticoduodenectomy between 2012 and 2018 years. POPF grade B was present in 7 (7,1%) and grade C in 8 (8,2%). DGE grade B was present in 15 (15,3%) and grade C in 7 (7,1%). Patients with POPF grade C had lower OS, compared to others ($p=0,0005$).

DGE had a significant association with POPF ($\chi^2=9,5$; $p=0,003$). Furthermore, we didn't prove impact of DGE grade, grade of tumor differentiation, T and N status, histological subtype (adenocarcinomas vs. other types) on OS ($p=0,63$, $p=0,1054$, $p=0,7$, $p=0,74$ and $p=0,193$ respectively). Therefore, POPF, especially grade C, is accompanied by a decrease in OS of patients after PD and is associated with DGE. DGE, tumor differentiation, T and N indices, and histological type of the tumor have no influence on OS.

Keywords: pancreatic fistula; delayed gastric emptying; pancreaticoduodenectomy.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

Дронов А.И., Земсков С.С., Левченко Л.В., Рожкова В.О., Прытков Ф.О.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра общей хирургии № 1, Киев, Украина

Целью исследования явилось определение частоты послеоперационных панкреатических фистул и гастростазов и оценка влияния этих и других потенциально значимых факторов на общую выживаемость пациентов после панкреатодуоденальной резекции.

Наблюдались 97 пациентов, которым выполнена панкреатодуоденальная резекция в 2012–2018 гг. Фистула типа В выявлена у 7 (7,1%) пациентов, типа С – у 8 (8,2%). Гастростаз типа В – у 15 (15,3%) и типа С – у 7 (7,1%). Пациенты с фистулой типа С имели более низкую общую выживаемость (ОВ) ($p=0,0005$). Наличие гастростазов ассоциировалось с возникновением фистул ($\chi^2=9,5$; $p=0,003$). Влияние гастростазов, степени дифференциации опухоли, показателей T и N, гистологического типа опухоли на ОВ ($p=0,63$, $p=0,1054$, $p=0,7$, $p=0,74$ и $p=0,193$, соответственно) не обнаружено.

Результаты проведенного исследования выявили, что воз-

никновение панкреатической фистулы, особенно типа С, сопровождается снижением ОВ, а также ассоциируется с возникновением гастростаза.

რეზიუმე

პანკრეატოდუოდენური რეზექციის შემდგომ პაციენტების გადარჩენაზე მოქმედი ფაქტორები: უნიცენტრული გამოცდილება

ა.დრონოვი, ს.ზემსკოვი, ლ.ლევჩენკო, ვ.როჟკოვა, ფ.პრიტკოვი

ა.ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზოგადი ქირურგიის №1 კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პანკრეასის ოპერაციის შემდგომი ფისტულისა და გასტროსტაზის განვითარების სიხშირის და პოტენციურად საშიში სხვა ფაქტორების გააღების შეფასება პაციენტის გადარჩენის შესაძლებლობაზე. გამოკვლეულია 97 პაციენტი, რომლებსაც 2012-2018 წწ. ჩაუტარდათ პანკრეატოდუოდენექტომია. В ტიპის ფისტულა გამოვლინდა 7 (7,1%) შემთხვევაში, С ტიპისა - 8 (8,2%); В ტიპის გასტროსტაზი - 15 (15,3%) შემთხვევაში, С ტიპისა - 7 (7,1%). С ტიპის ფისტულის მქონე პაციენტების გადარჩენის მაჩვენებლი, სხვებთან შედარებით, იყო უფრო დაბალი ($p=0,0005$). გასტროსტაზის არსებობა ასოცირდება ფისტულების განვითარებასთან ($\chi^2=9,5$; $p=0,003$). გასტროსტაზის, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის, T და N მაჩვენებლების და სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპის გავლენა პაციენტის გადარჩენის მაჩვენებლებზე არ გამოვლინდა ($p=0,63$, $p=0,1054$, $p=0,7$, $p=0,74$ და $p=0,193$, შესაბამისად).

ამრიგად, პანკრეასის ფისტულის განვითარებას, განსაკუთრებით С ტიპისა, მოსდევს პაციენტის გადარჩენის მაჩვენებლის შემცირება, ასევე, იგი ასოცირდება გასტროსტაზის განვითარებასთან.

EFFICIENCY EVALUATION OF COMBINED THERAPEUTIC APPROACH TO THE TREATMENT OF PEYRONIE'S DISEASE

Zasieda Y.

Clinic "Men's Health", Kyiv, Ukraine

Peyronie's disease (PD) is a highly prevalent condition that presented as a localized fibrotic sealing of penile cavernosus bodies albuginea that affects sexual health, psychosocial functioning and general quality of life [1,2,4,10]. This pathology is characterized by plaque formation, erection-associated pain, penile curvature, and local calcification [2,13]. PD often becomes a reason of erectile dysfunction (ED) and, therefore, can have a significant impact on sexual partner psychological condition and family relations [1,12].

Data of literature review shows that 13.1% of men suffer PD, also PD could further increase in certain groups such as men operated for radical prostatectomy, where its occurrence is near 16% [1,11,18].

According to the guidelines of the Canadian Urological Association for PD (2018), in clinical practice, the diagnosis of ED or unsuccessful treatment of ED with 1st and 2nd line therapeutic measures requires the diagnostic exclusion of PD. In some cas-

es, this pathology is initially unsuccessfully treated as ED without identifying and correction of the penile deformations [2].

The survey performed by European Society for Sexual Medicine has shown that the third part of 401 European sexual medicine experts and up to two-thirds of their patients are dissatisfied with the available PD treatment options [14]. Thus, a study of combined non-surgical methods of PD treatment is highly topical.

In recent years, cellular and modern physiotherapeutic technologies have shown fundamental progress and overcame the mistrust of clinicians by entering the clinical practice [12].

There are original clinical studies dedicated to PD treatment with platelet-rich plasma (PRP) therapy, which has promising results, showing the effects of PRP on neovascularization processes and correction of endothelial dysfunction, both stimulating the restructuring of local tissues. The PRP therapy method have a potential to restore the endothelial membrane of the vascular wall by stimulating the endothelial progenitor cells and to regulate the production of endothelial NO-synthase which lead to improvement in the functional condition of vascular wall. This method is also associated with signaling interactions of platelet growth factors with mesenchymal stem cells, what induct local tissue regeneration [3,9].

An additional method that has promising potential in combination with PRP therapy is low-intensity extracorporeal shock wave therapy (LESWT). The effects of LISWT include increase in the expression of vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1, which leads to an increase in neovascularization and a correspondent to local hemodynamics [9,15].

In addition to the PRP therapy and LESWT combination, local negative-pressure (LNP) therapy could be performed with the purpose of creating a physical condition to hold up activated PRP in local tissues in order to maximize its local effect [8, 16].

Studies of PD treatment with the use of various modifications of PRP therapy currently have a recognized perspective, showing a high level of reliability of clinical effect and safety [5-7,17].

The purpose of our investigation was evaluation of PRP therapy, LESWT, LNP therapy combined application efficiency in PD treatment.

Material and methods. On a basis of Men's Health Clinic (Kyiv, Ukraine), 23 patients with PD (ICD-10: N48.6) aged from 29 to 47 (mean age of 37.1±4.8) were examined. Patients with ED of another genesis were excluded from the study.

The participation of patients in the study was exclusively voluntary. All participants completed the consent form and received guarantees that the test result obtained will be known only to researchers.

To establish clinical condition of a contingent, all patients underwent examination with the use of International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire; for pain severity evaluation the examination with the use of Visual analogue scale (VAS) was performed.

To find out morphological PD impact, cavernous bodies ultrasonography examination was performed. To establish PD impact on

erectile function penis pharmacodopplerography with video-erotic stimulation was performed. Ultrasonic methods were also used to control PRP injections and the dynamics of its clinical effect.

Standardized technique was used to identify PRP. We took 72ml venous blood sample and divided it into 8 vacuum tubes (9 ml each) with a 3.8% sodium citrate solution), then performed 5 min centrifugation at 500g and further plasma 3 min re-centrifugation at 1538g. Lower, 1 ml plasma was taken out and activated with 0.1 ml by 10% calcium chloride solution.

The procedure of PRP therapy consisted of injections with 1 ml syringe on the penis lateral surface: proximally and distally (1.0 ml in each locus); further up to 2.0ml in fibroplastic plaques, then 0.5ml into the ischiatic-cavernous muscles and 0.5ml in each penis column.

Statistical data processing was performed with Windows SPSS 11.5. The assessment of the reliability of the differences in the mean and relative variables was carried out by means of standard methods of variation statistics (Student's t-test, chi-squared test, etc).

Results and their discussion. By initial examination we confirmed that all patients had: objective signs of erectile hemodynamic violation (according to penis pharmacodopplerography data); subjective signs of impaired erectile function (according to IIEF); pain during erection (evaluated through VAS).

Results of ultrasonography examination have shown that 44% patients have more than 2 plaques, 39 % – 2 plaques, 17 % – 1 plaque. In general study cohort we found 55 focuses with different square area (Fig. 1).

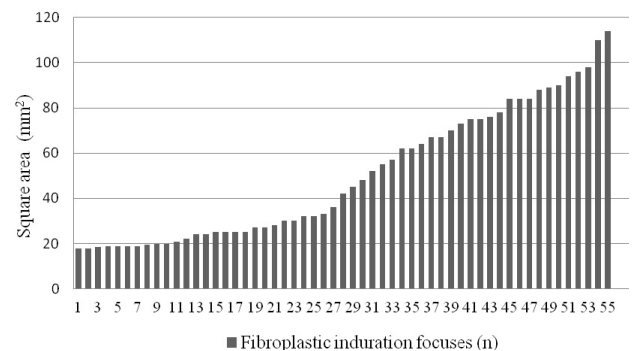


Fig. 1. Area distribution of 55 identified plaques in the study cohort

Performed therapy combination: PRP-therapy injections – 1 injection complex per week for 6 weeks; LESWT – 3 times per week 3.000 hits on 7 standard penis focuses, with 10 Hz frequency and total power up to 1 mJ/mm² for 6 weeks (each first weekly procedure was carried out in conjunction with PRP therapy procedures (for intracavernous platelet activation), the second procedure without PRP-therapy); LNP therapy procedure (2 times per week throughout the therapy course).

Schedule of procedures in the structure of the studied therapeutic model is presented in Table 1.

Table 1. Schedule of procedures in the structure of the studied therapeutic model

Procedure	Week	1 st		2 nd		3 rd		4 th		5 th		6 th	
		S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
PRP therapy		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
LESWT		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
LOD therapy		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

note: S1 – first session, S2 – second session

Table 2. Comparative characteristics of observational and follow-up indicators in the study cohort

Indicator	Observation data (M±m)	p-value	Follow-up data (M±m)
IIEF			
Erectile function	14.3±1.1	p≤0.05	19.5±1.7
Satisfaction with sexual intercourse	6.6±0.8	p≤0.05	8.8±0.9
Orgasmic function	7.4±0.8	p>0.05	8.1±0.6
Libido	8.6±0.4	p>0.05	9.0±0.8
Overall satisfaction	5.6±1.0	p≤0.05	8.4±0.9
VAS			
Pain during erection	4.3±0.8	p≤0.01	2.1±0.5
Pharmacodopplerography			
Peak systolic velocity (PSV) in rest (cm/s)	9.4±0.3	p>0.05	9.8±0.5
PSV in stimulation (cm/s)	29.2±1.2	p>0.05	30.2±1.0
End-diastolic velocity (EDV) in stimulation (cm/s)	5.4 ±0.6	p≤0.05	3.9±0.4

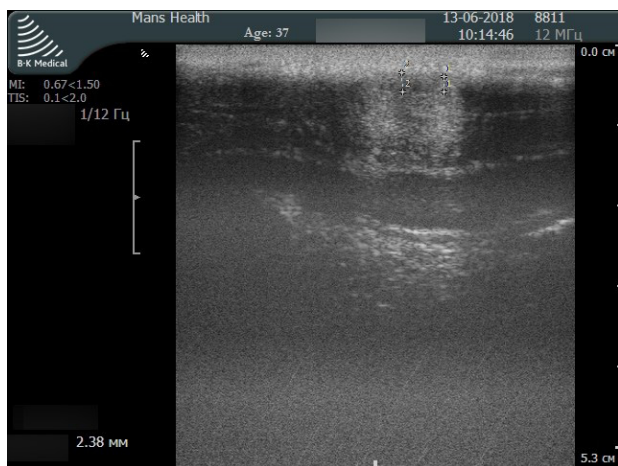


Fig. 2. Plaque before treatment. Longitudinal section of the middle penis segment in B-mode. The longitudinal (maximal) size of the plaque is indicated as 2.38 mm. The sonogram is made in an erection state during video-pharmacological stimulation



Fig. 3. Plaque after treatment (same patient). Longitudinal section of the middle penis segment in B-mode. The longitudinal (maximal) size of the plaque is indicated as 1.04 mm. The sonogram is made in an erection state during video-pharmacological stimulation

During the therapeutic phase of the study, there were no registered side effects or additional effects of a treatment and no cases of patient dropout found.

Follow-up examination results after 6-week treatment course in comparison with initial examination data indicated the effectiveness of the studied therapeutic model (Table 2).

After 6-month follow-up observation after treatment we have identified significant decrease in pain intensity during erection from moderate to low (according to VAS data), increased satisfaction with erectile function and sexual intercourse and overall satisfaction with erectile function (according to IIEF data).

According to the penis pharmacodopplerography data, a significant ($p \leq 0.05$) decrease in EDV during stimulation was observed, which indicates a decrease in cavernous bodies compression by plaque tissues. Multiple cases of erectile hemodynamics functional asymmetry were also detected, which was reflected in a PSV on stimulation decrease on the affected side.

Ultrasonography examination results had shown morphological effects of combined therapy:

- Significant regress of local fibroplastic process. Plaques with an area of less than 25 mm² (5x5 mm) total or subtotal regress have been documented;

- Area and density reduction of plaques with an area of more than 25 mm² had been found. A 40% decrease of plaque square area in comparison with initially registered (for focus > 25 mm²) have been recorded.

- Penile deviations less than 30° decreased by 6-12°, which apparently results from a plaque density changes.

Follow-up data showed a promising effect of therapy for all patients in our study cohort. Ultrasonic samples of morphological effect of therapy are illustrated by Figures 2 and 3.

Conclusions. The efficiency of PRP therapy, LESWT and LNP combination in PD treatment, after 6-month follow-up observation has shown promising results. Relatively high efficiency was found in the decrease of cavernous bodies compression and penile deviations, regress of local fibroplastic process and plaque density. Subjective improvement of erectile function and sexual interaction was also presented in major observations.

Further clinical studies with control group are required to verify these findings.

REFERENCE

1. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's Disease: a Literature Review on Epidemiology, Genetics, Pathophysiology, Diagnosis and Work-up. // *Transl Androl Urol*. 2016; 5(3): 280-9.
2. Bella AJ, Lee JC, Grober ED, Carrier S, Benard F, Brock GB. 2018 Canadian Urological Association Guideline for Peyronie's Disease and Congenital Penile Curvature. // *Can Urol Assoc J*. 2018; 12(5): E197-E209.
3. Bilgutay AN, Pastuszak AW. Peyronie's disease: a review of etiology, diagnosis, and management. // *Curr Sex Health Rep*. 2015 Jun 1; 7(2): 117-31.
4. Bilgutay AN, Pastuszak AW. Peyronie's disease: What's around the bend? // *Indian J Urol*. 2016 Jan-Mar; 32(1): 6-14.
5. Chong W, Tan RB. Injectable therapy for Peyronie's disease. // *Transl Androl Urol*. 2016 Jun; 5(3): 310-17.
6. Chung E. Peyronie's Disease and Low-Intensity Shockwave Therapy: Clinical Outcomes and Patient Satisfaction Rate in an Open-Label Single Arm Prospective Study in Australian men. // *Korean J Urol* 2015; 56(11): 775-80.
7. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, Jones N, Kaufman GJ, Carson CC 3rd. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. // *J Urol* 2013; 190(1): 199-207.
8. Lander EB, Berman MH, Stromal Vascular Fraction Combined with Shock Wave for the Treatment of Peyronie's Disease. Plastic and Reconstructive Surgery. // *Global Open* 2016; 4(3): e631.
9. Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and Feasibility of Platelet-Rich Fibrin Matrix Injections for Treatment of Common Urologic Conditions. // *Investig Clin Urol* 2018; 59(1): 61-5.
10. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh JJ, Khera M, Kirkby E, McVary KT, Miner MM, Nelson CJ, Sadeghi-Nejad H, Seftel AD, Shindel AW, Burnett AL. Peyronie's Disease: AUA Guideline. // *J Urol*. 2015 Sep; 194(3): 745-53.
11. Paulis G, Cavallini G, Barletta D, Turchi P, Vitarelli A, Fabiani A. Clinical and epidemiological characteristics of young patients with Peyronie's disease: a retrospective study. // *Res Rep Urol*. 2015; 7: 107-11.
12. Paulis G, Romano G, Paulis A. Prevalence, psychological impact, and risk factors of erectile dysfunction in patients with Peyronie's disease: a retrospective analysis of 309 cases. // *Res Rep Urol*. 2016; 8: 95-103.
13. Paulis G, Romano G, Paulis L, Barletta D. Recent Pathophysiological Aspects of Peyronie's Disease: Role of Free Radicals, Rationale, and Therapeutic Implications for Antioxidant Treatment – Literature Review. // *Adv Urol*. 2017; 2017: 4653512.
14. Pors H., Burri, A. European Society for Sexual Medicine (ESSM) Educational Committee. Current Strategies in the Management of Peyronie's Disease (PD)-Results of a Survey of 401 Sexual Medicine Experts Across Europe. // *J Sex Med* 2019; 16(6): 901-08.
15. Rizk PJ, Krieger JR, Kohn TP, Pastuszak AW. Low-Intensity Shockwave Therapy for Erectile Dysfunction. // *Sex Med Rev* 2018. pii: S2050-0521. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.01.002.
16. Seabaugh KA, Thoresen M, Giguère S. Extracorporeal Shockwave Therapy Increases Growth Factor Release from Equine Platelet-Rich Plasma in Vitro. // *Frontiers in Veterinary Science* 2017; 4: 205. doi: 10.3389/fvets.2017.00205.
17. Shimpi RK, Jain RJ. Role of extracorporeal shock wave therapy in management of Peyronie's disease: A preliminary report. // *Urol Ann*. 2016 Oct-Dec; 8(4): 409-17.
18. Stuntz M, Perlaky A, des Vignes F, Kyriakides T, Dan Glass. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. // *PLoS One*. 2016; 11(2): e0150157.

SUMMARY

EFFICIENCY EVALUATION OF COMBINED THERAPEUTIC APPROACH TO THE TREATMENT OF PEYRONIE'S DISEASE

Zasieda Y.

Clinic "Men's Health", Kyiv, Ukraine

Objective - The search of effective approaches to Peyronie's disease treatment remains an urgent problem. In this study we had evaluated the efficiency of platelet-rich plasma therapy, low-intensity shock wave therapy, local negative-pressure therapy.

On a basis of Men's Health Clinic (Kyiv, Ukraine), 23 patients with PD (ICD-10: N48.6) aged from 29 to 47 (mean age of 37.1±4.8) were examined using a questionnaire International Index of Erectile Function, Visual Analogue Scale for pain, cavernous bodies ultrasonography and pharmacodopplerography. The assessment of the reliability of the differences in the mean and relative variables carried out by means of standard methods of variation statistics (assessment of the reliability of the differences in the mean and relative variables was carried out by means of standard methods of variation statistics – Student's t-test, chi-squared test).

We identified that 44% of patients had more than 2 induration focuses. In general study cohort, we had found 55 focuses of different square size. After 6-month follow-up observation following combined treatment we had identified significant ($p \leq 0.01$) decrease in pain intensity during erection – from moderate to low. There was a significant ($p \leq 0.05$) improvement of erectile function, increase of satisfaction with sexual intercourse and overall sexual satisfaction. Significant ($p \leq 0.05$) decrease in the end-diastolic blood flow velocity was observed. According to the data of ultrasonic examination, morphological effects of combined therapy were presented as a noticeable regress of fibroplastic process, reduction in the fibroplastic induction focuses by square size and density, penile deviations of less than 30° decreased by 6-12°. Follow-up data had shown a sustained therapy effect for all patients in study cohort.

The efficiency of platelet-rich plasma therapy, low-intensity shock wave therapy, local negative-pressure combination has been established as promising.

Keywords: Peyronie's disease; fibroplastic induration of the penis; platelet-rich plasma therapy; shock-wave therapy; local negative-pressure therapy.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ

Заседа Ю.И.

Клиника «Мужское здоровье», Киев, Украина

Поиск эффективных подходов к лечению болезни Пейрони (БП) по сей день остается актуальной проблемой.

Целью исследования явилась оценка эффективности терапии аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, низкоинтенсивной ударно-волновой терапии и терапии локально-отрицательным давлением в лечении болезни Пейрони.

На базе Клиники «Мужское здоровье» (Киев) наблюдались 23 пациента с БП (МКБ-10: N48.6) в возрасте от 29 до 47 лет (средний возраст $37,1 \pm 4,8$ г.). Проведен опрос пациентов с использованием опросника «Международный индекс эректильной функции», визуально-аналоговая шкалы боли, ультрасонографии кавернозных тел и фармакодоплерографии. Оценка достоверности различий средних и относительных переменных проводилась с помощью стандартных методов статистики вариаций (t-критерий Стьюдента, критерий χ^2).

В результате исследования у 10 (44%) пациентов выявлено более 2 очагов индукции, в общей когорте – 55 фокусов разного размера. Спустя 6 месяцев после комбинированного лечения наблюдалось значительное ($p \leq 0,01$)

снижение интенсивности боли во время эрекции – от умеренной до низкой, значительное ($p \leq 0,05$) улучшение эректильной функции, увеличение удовлетворенности половым актом и общего сексуального удовлетворения, значительное ($p \leq 0,05$) снижение конечной диастолической скорости кровотока. По данным ультразвукового исследования, морфологические эффекты комбинированной терапии проявились в виде регресса фибропластического процесса; снижение фибропластической индукции фиксируется по размеру и плотности фибропластических очагов индукции, отклонения полового члена менее 30° снизились на $6-12^\circ$. Данные последующего наблюдения показали устойчивый терапевтический эффект для всех пациентов в исследуемой группе.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что комбинированное применение терапии аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, низкоинтенсивной ударно-волновой терапии и терапии локально-отрицательным давлением является перспективным методом в лечении болезни Пейрони

რეზიუმე

კომბინირებული თერაპიული მიდგომის შეფასება პეირონის დაავადების მკურნალობაში

ი.უ. ზასვიდა

კლინიკა “მამაკაცთა ჯანმრთელობა”, კიევი, უკრაინა

სადღეისოდ პეირონის დაავადების (პდ) მკურნალობა წარმოადგენს აქტუალურ პრობლემას.

კვლევის მიზანი - თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმური თერაპიის, დაბალი ინტენსივობის დარტყმით-ტალღური თერაპიის და უარყოფითი ცნვეით ადგილობრივი თერაპიის ეფექტურობის შეფასება პეირონის დაავადების მკურნალობაში.

“მამაკაცთა ჯანმრთელობის” კლინიკაში დაკვირვება მიმდინარეობდა 29-47 წწ. (საშუალო ასაკი $37,1 \pm 4,8$ წწ.) ასაკის 23 პაციენტზე პდ-ით (ICD-10: N48.6). პაციენტების გამოკითხვა ჩატარდა კითხვარით “ერექტიული ფუნქციის საერთაშორისო ინდექსი”, ტკივილის ვიზუალიზირებული სკალის, კავერნოზული სხეულების ულტრასონოგრაფიის და ფარმაკოლოპლეროგრაფიის მეშვეობით. მიღებული მონაცემების სარწმუნოების შეფასება ხდებოდა ვარიაციული სტატისტიკის სტანდარტული მეთოდებით (ტ-სტუდენტის t-კრიტერიუმით და χ^2).

კვლევის შედეგად 10 პაციენტს აღმოაჩნდა 2 მეტი ინდურაციის კერა, საერთო კოპორტაში - 55 სხვადასხვა ზომის ფოკუსები. კომბინირებული მკურნალობის 6 თვის შემდეგ გამოვლინდა ერექციის დროს ინტენ-

სიური ტკივილის მნიშვნელოვანი შემცირება ($p \leq 0,01$) – ზომიერიდან მცირემდე; ერექციული ფუნქციის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ($p \leq 0,05$), სქესობრივი აქტით დაკმაყოფილების ზრდა ($p \leq 0,05$), სისხლის ნაკადის უკანასკნელი დიასტოლური სინქარის დაქვეითება. ულტრაბგერითი კვლევის მონაცემების მიხედვით კომბინირებული მორფოლოგიური ეფექტები გამოვლინდა ფობროპლასტიკური პროცესების რეგრესის სახით; ფობროპლასტიკური ინდექსის დაქვეითება ფოკუსირდება ფობროპლასტიკური კერების ინდექსის სიმკვრივითა და ზომების მიხედვით. სასქესო ორგანოს გადახრა შემცირდა 30° -დან $6-12^\circ$ -ით. შემდგომი დაკვირვების მონაცემებმა აჩვენა მდგრადი თერაპიული ეფექტი ჯგუფის ყველა პაციენტში.

ჩატარებული კვლევიტ მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით ავტორს გამოტანილი აქვს დასკვნა, რომ თრომბოციტებით გამდიდრებული პლაზმური თერაპია, დაბალი ინტენსიური დარტყმით-ტალღური თერაპია უარყოფით ცნვეასთან ადგილობრივ კომბინაციაში წარმოადგენს პეირონის დაავადების მკურნალობაში მეტად პერსპექტიულ მეთოდს.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ TOTRP В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН

Никитин А.Н., Бахтияров К.Р., Трубицына М.В.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии;

ООО «Сеть семейных медицинских центров», Москва, Россия

Стрессовое недержание мочи (СНМ) - распространенное женское заболевание. СНМ проявляется эпизодами непроизвольной потери мочи на фоне одномоментного повышения внутрибрюшного давления (кашель, чихание, смех, физические упражнения) [6,20]. Существует множество хирургических подходов для лечения СНМ. Целью операции является создать поддержку мочеиспускательного канала. Анатомически наиболее подходящей является хирургическая имитация пубо-уретральной связки [6,13,14]. Ulmsten предложил методику TVT (tension-free vaginal tape) [цит. по 21]. Это был первый шаг в протезировании пубо-уретральной связки с помощью синтетического материала. На сегодняшний день методом выбора для лечения СНМ является трансобтураторный слинг [8,25]. Благодаря таким преимуществам как минимальная инвазивность, короткая продолжительность операции, быстрая реабилитация, относительная безопасность эта операция является золотым стандартом. Трансобтураторная техника установки петли (TOT, transobturator tape) разработана урологом E. Delorm в 2001 г., а в 2003 г. De Leval продемонстрировал технику TVT-O (tension-free vaginal tape-obturator). Различие этих операций заключается в способе проведения стилета [цит. по 3,8,9]. Методика E. Delorm подразумевает трансобтураторный прокол out-in, De Leval предложил прокол in-out. Обе операции разработаны с целью минимизировать риск осложнений (травма мочевого пузыря, уретры, кишки), свойственных методике TVT. Расположение петли в области средней уретры позволяет добиться наилучших функциональных результатов (P. Peros Integral Theory) [12,15,16].

Несмотря на успешные результаты применения трансобтураторного слинга для лечения стрессового недержания мочи методика имеет недостатки. Одним из значимых недостатков является возникновение симптомов ургентности de novo, что, по всей вероятности, связано с проксимальным расположением петли, когда лента ложится близко или в области шейки мочевого пузыря [8].

Методика TOT out-in была модернизирована и названа retropubic TOT (TOTRP) [13]. Главное изменение заключа-

ется в положении ленты. Методика TOTRP подразумевает не косое, а горизонтальное расположение петли.

Целью исследования явилась оценка эффективности, безопасности методики TOTRP и определение частоты возникновения симптомов ургентности de novo.

Материал и методы. Ретроспективное исследование включило 32 пациентки со стрессовым и смешанным недержанием мочи с преобладанием стрессового компонента, которые были прооперированы в период с февраля по октябрь 2018 г. по методике TOTRP с применением полипропиленовой ленты УроСлинг® фирмы «Линтекс». В исследование не включались пациентки с сопутствующим генитальным пролапсом и ранее оперированные по поводу недержания мочи или опущения органов малого таза. Диагноз СНМ был поставлен на основании жалоб на непроизвольную потерю мочи при кашле, смехе, чихании, прыжках, беге, быстрой ходьбе, данных осмотра на гинекологическом кресле (гипермобильность уретры, положительный кашлевой тест, тест с имитацией пубоуретральной связки). Оценивались биометрические показатели: возраст, индекс массы тела (ИМТ), акушерский анамнез. Предоперационное обследование включало стандартные лабораторные исследования, цитологическое исследование соскоба шейки матки, ЭКГ, флюорографическое исследование, заключение терапевта, ультразвуковое исследование органов малого таза. Уродинамическое исследование не проводилось.

Оценка тяжести СНМ и симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) производилась с помощью опросников ICIQ-SF и OAB awareness Tool [1,11] до операции и по телефону спустя 3 месяца после оперативного лечения. Пациентки разделены на три группы согласно результатам опросов по ICIQ и OAB awareness Tool в зависимости от количества баллов [1,11]: СНМ легкой степени - от 0 до 6 баллов, СНМ средней степени - от 7 до 14 баллов, СНМ тяжелой степени - от 15 до 21. ГАМП, в свою очередь, также разделен на три степени тяжести: ГАМП легкой степени - 0-13 баллов, ГАМП средней степени - 14-25, ГАМП тяжелой степени - 26-40 (таблица 1).

Таблица 1. Степени тяжести СНМ и ГАМП

	До операции	Спустя 3 мес. после операции
СНМ	32 (100%)	купировано полностью: 26 (81,25%)
Легкая степень 0-7	0 (0%)	2 (6,25%)
Средняя степень 7-14	14 (43,75%)	5 (15,63%)
Тяжелая степень 14-21	18 (56,25%)	0
ГАМП		
Легкая степень 0-13	19 (59,38%).	15 (46,88%)
Средняя степень 14-25	4 (12,5%)	7 (21,88%)
Тяжелая степень 26-40	0%	1 (3,13%)

Оценивались интраоперационные осложнения (травма мочевого пузыря и уретры, кровотечение), ранние послеоперационные (возникшие во время госпитализации, такие как задержка мочи, гематома, болевой синдром) и поздние послеоперационные осложнения (инфекция мочевых путей, ГАМП, эрозии, хронический болевой синдром).

Операции проводились одним хирургом под внутривенной или спинальной анестезией.

Техника операции TOTRP

В мочевой пузырь устанавливался катетер Фолли №16.

Отступя 5 мм от меатуса, производился продольный разрез передней стенки влагалища и подлежащей фасции длиной 3-4 см (Рис. 1). Острым путем осуществлялась диссекция латерально 1,5-2,0 см (Рис. 2). Далее диссекция осуществлялась тупо с помощью указательного пальца до мембраны промежности - внутренней поперечной мышцы. Пальпаторно в области проекции верхнемедиального края запирающего отверстия определялся угол между верхней и нижней ветвями лобковой кости. Над ним производился разрез кожи 3 мм с обеих сторон.

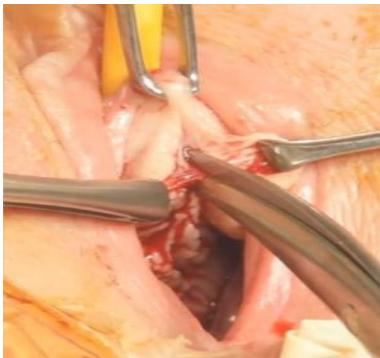


Рис. 1. Продольный разрез передней стенки влагалища и подлежащей фасции

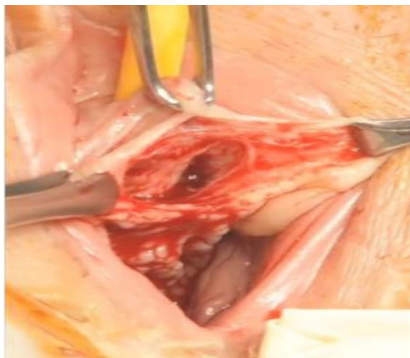


Рис. 2. Латеральная диссекция острым путем

В левый парауретральный канал вводился указательный палец левой руки вертикально, таким образом, что дистальная фаланга оказывалась за лоном, а уретра – медиально от пальца. Трансобртураторный канал формировался с помощью тунеллера, стилет которого имеет кривизну $\frac{1}{2}$ окружности. Можно использовать стилет, ручка которого находится в одной плоскости со стилетом и в перпендикулярной к нему плоскости. Мы используем первый вариант. Трансобртураторный прокол состоял из трех этапов (Рис. 3):

I этап. Стиллет упирается в нижнюю ветвь лобковой кости в самом узком ее месте (напротив угла между верхней и нижней ветвями лобковой кости). Кончик стиллета смещается латерально и соскальзывает с края кости в обтураторное отверстие.

II этап. Как только стиллет соскальзывает с края кости, необходимо повернуть кончик стилета внутрь по направлению к меатусу. В этот момент палец другой руки встречает кончик стилета. Слепой путь стилета при таком выполнении прокола очень короткий.

III этап. Стиллет прокалывает внутреннюю поперечную мышцу промежности и, находясь в постоянном контакте с указательным пальцем другой руки, выводится в рану во влагалище. Стиллет при этом перфорирует мембрану промежности латерально от уретры, близко к вершине угла между нижней ветвью лобковой кости и уретрой, близко к меатусу. Такой прокол обеспечивает расположение петли в области средней уретры. Кроме того, прокол проходит между мембраной промежности и лобково-копчиковой мышцей, что снижает риск травмы мочевого пузыря.



Рис. 3. Трансобртураторный прокол

В ушко стилета проводится конец полипропиленовой ленты. Лента – вслед за стилетом в сформированный канал. Аналогично производилось с противоположной стороны. Лента захватывалась зажимом Бильрота в виде складки длиной 4 мм по линии, делящей ленту на две равные половины. Лента протягивалась до контакта зажима Бильрота с уретрой. Далее следовало снятие зажима Бильрота. Концы ленты срезались на 3-5 мм глубже уровня кожи. Рана во влагалище зашивалась отдельными швами, викрил 2.0. Разрезы кожи не зашивались.

Особенности операции TOTRP

1. Канал, который формирует стиллет, идет строго горизонтально. Почти на всем протяжении канала кончик стилета находится под контролем. Слепой путь составляет около 2 см. Канал формируется вплотную к медиальной стенке запирающего отверстия вокруг нижней ветви лобковой кости, это самое безопасное место ввиду удаленности от запирающих сосудов и задней ветви запирающего нерва [3,4] (Рис. 4, 5).

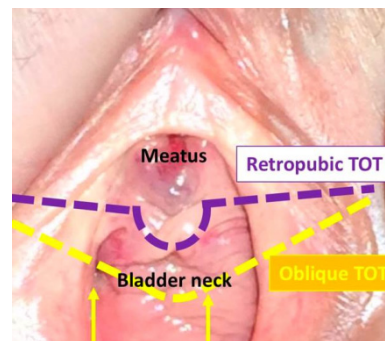


Рис. 4. Канал, формируемый стилетом



Рис. 5. Ход канала, формируемого стилетом

2. Мембрана промежности прокалывается в верхушке острого угла между уретрой и нижней ветвью лобковой кости (напротив средней уретры) [10,13].

3. Лента располагается между мембраной промежности и лобково-копчиковой мышцей. Такое расположение ленты снижает риск травмы мочевого пузыря. Пространство между мембраной промежности и леватором ограничено, что останавливает распространение гематомы в случае возникновения кровотечения (Рис. 6).

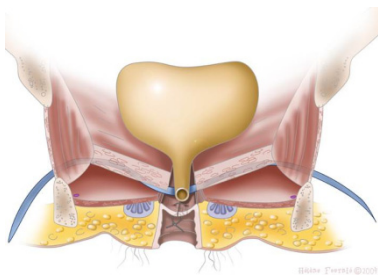


Рис. 6. Расположение ленты

4. В средней части лента расположена вертикально, имитируя пубо-уретральную связку, а на уровне лобковых вырезок запирательных отверстий – горизонтально (Рис. 7).

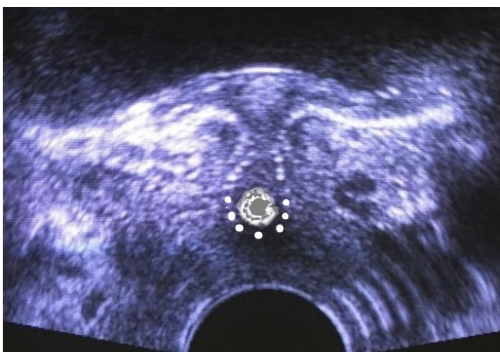


Рис. 7. Расположение ленты в средней части

5. Используется ригидная лента, которую можно ослабить или подтянуть как во время операции, так и в течение недели после неё. Лента не деформируется при натяжении.

Результаты и их обсуждение. Все 32 пациентки ответили по телефону на вопросы анкет ICIQ-SF и ОАВ спустя 3 месяца после операции. Средний возраст пациенток составил 57,43 года, средний ИМТ 27 кг/м², среднее количество родов – 2,0. У всех пациенток был положительный кашлевой тест, гипермобильность уретры и положительный тест с имитацией пубо-уретральной связки. До операции у 14 (43,75%)

пациенток выявлено СНМ средней степени, у 18 (56,25%) – тяжелой степени. Спустя 3 месяца после операции СНМ у 26 (81,25%) пациенток было полностью купировано, у 2 (6,25%) пациенток переведено в легкую степень, у 5 (15,6%) пациенток отмечено СНМ средней степени. **26+2+5=33!!!!** Операция считалась эффективной, если СНМ купировано или переведено в легкую степень. Таким образом, эффективность операции составила 87,5% (n=28).

До операции ГАМП средней степени зарегистрирован у 4 (12,5%) исследуемых, легкой степени – у 19 (59%). Спустя 3 месяца после оперативного вмешательства у 15 (46,88%) женщин был легкой степени ГАМП, у 7 (21,88%) – средней степени ГАМП, у 1 (3,13%) – тяжелой степени. Послеоперационная urgency составила 25%, т.е. наблюдалась у 8 пациенток. У 5 из них до операции была легкая степень ГАМП, которая после операции стала средней или тяжелой. Таким образом, частота возникновения urgency de novo – 15%.

У 4 (12,5%) пациенток до операции было смешанное недержание мочи. У 2 (50%) из них urgency была купирована, улучшение симптомов ГАМП зафиксировано у всех 4 пациенток.

Интраоперационных осложнений (кровотечение, травма мочевого пузыря и уретры) не выявлено. В раннем послеоперационном периоде у 3 (9,38%) пациенток отмечалась задержка мочи. У 2 (6,25%) пациенток моча выводилась катетером каждые 4 часа в первые сутки, у 1 (3,13%) задержка мочи самостоятельно купировалась на фоне медикаментозной терапии (прозерин 0,5 мг - 1 мл подкожно 2 раза, тамсулозин 0,4 мг). У всех 3 пациенток задержка мочи купирована в срок от 1 до 3 дней. У 2 (6,25%) пациенток в течение первых суток были жалобы на боль в области сухожилий приводящих мышц бедра. На фоне анальгетической терапии болевой синдром был купирован в течение первых суток после операции. Гематом после операции не обнаружено.

В позднем послеоперационном периоде (после выписки) выявлено 2 случая острого цистита. Не выявлено ни одной эрозии. После выписки ни у одной пациентки не было жалоб на боль.

Эффективность операции составила 87,5%. Эта цифра близка к средней эффективности в других исследованиях [8,21]. Методика TOTRP подразумевает вертикальный ход ленты от уретры до лонного сочленения. Такой ход повторяет анатомический ход пубо-уретральной связки. Наиболее приближенное к естественной анатомии расположение петли должно быть хорошей предпосылкой для восстановления нормальной функции [5,13]. Необходим более длительный период наблюдения и большее число случаев для более объективной оценки эффективности методики. Возникновение urgency de novo в проведенном нами исследовании составило 15%, в других исследованиях – от 9 до 27% [8,19]. Косое расположение петли при выполнении операции TOT in-out или out-in с помощью других методик является причиной неправильного, близкого к шейке мочевого пузыря, расположения петли [7]. Близкое к шейке мочевого пузыря расположение петли повышает риск развития симптомов urgency [18]. Особенности методики TOTRP (горизонтальный ход петли, прокол внутренней поперечной мышцы промежности близко к meatу) позволяют расположить петлю в области средней уретры, исключают шеечное расположение петли, что, на наш взгляд, снижает риск развития urgency de novo. Интраоперационных осложнений (травма мочевого пузыря, уретры, кровотечение) не отмечено. Согласно литературным данным, кровотечение более

100 мл встречается в 0,5-до 2% случаев, травма мочевого пузыря - от 0,6 до 4,5% [7,14]. Сосудистые повреждения, травма уретры и мочевого пузыря, в основном, происходят на этапе слепого пути стилета. Слепой путь стилета при методике TOTRP намного короче, чем при методике in-out и составляет 1,5-2,0 см [13,15], что снижает риск сосудистых повреждений. Указательный палец, расположенный в ране, защищает уретру, которая находится медиально от него, с противоположного от стилета края. При правильном выполнении прокола стилет проходит под леватором, что снижает риск травмы мочевого пузыря. Эти особенности являются профилактикой ранения уретры и мочевого пузыря. Задержка мочи после операции возникла у 3 (9,38%) пациенток и была купирована с помощью интермиттирующей катетеризации или на фоне медикаментозной терапии. Согласно литературным данным, задержка мочи встречается с частотой от 5% до 53% и в некоторых случаях требует хирургического ослабления или пересечения петли [14,17]. Задержка мочи, по всей вероятности, связана с чрезмерным натяжением петли. Метод натяжения петли должен быть стандартизован. Для того, чтобы петля ложилась каждый раз с одинаковым натяжением необходимо использовать петлю с минимальной эластичностью. После выписки ни одна пациентка не предъявляла жалобы на боль. Хронический болевой синдром, по данным литературы, встречается в 1,3-6,4% случаев [15]. Прокол по методике TOTRP проходит вплотную к нижней ветви лобковой кости, это место максимально удалено от задней ветви запирающего нерва, такое положение петли снижает риск возникновения болевого синдрома [8] (Рис. 8).



Рис. 8. Положение петли

Не выявлено ни одной эрозии передней стенки влагалища. В литературе эрозия встречается, в среднем, с частотой 2,9% и выявляясь в период от 2 недель до 6 месяцев [8]. Граница между уретрой и пубоцервикальной фасцией плохо дифференцируется, поэтому диссекция в этой зоне особенно сложна и опасна. Для достижения слоя, в котором должна лежать лента, необходимо рассечь стенку влагалища и пубоцервикальную фасцию. Поверхностное расположение петли под стенкой влагалища является причиной возникновения эрозий. При косом расположении петли синтетическая лента расположена близко к слизистой влагалища в области латеральной борозды [7], поэтому эрозии часто возникают в этой области. При горизонтальном расположении петли (TOTRP), лента расположена глубже, что снижает риск развития эрозии в области латеральной борозды.

Выводы. Методика TOTRP продемонстрировала высокую эффективность в лечении СНМ и смешанного недержания мочи (в 87,5% случаев отмечено улучшение, в 81,2% - полностью купированы симптомы СНМ и в 46,6% - сим-

птомы ГАМП). Ургентность de novo составила 15%. Отмечено полное отсутствие интраоперационных осложнений. Таких послеоперационных осложнений как эрозия влагалища, хронический болевой синдром не выявлено. Необходимо большее количество случаев и более продолжительный срок наблюдения для подтверждения полученных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Енсебаев Е.Ж., Шарипова К.К., Байгаскинов Ж.К., Шолох П. И., Абдрахманова А. А., Жанбырбекулы У. Ж., Айнаев Е. И. Диагностические критерии уродинамического исследования у женщин с недержанием мочи. Вестник АГИУВ. 2018; 1.
2. Шкарупа Д.Д., Кубин Н. Д., Старосельцева О.Ю., Зайцева А.О., Писарев А.В., Шаповалова Е. А. Регулируемый трансобтураторный слинг для лечения пациенток с осложнённым недержанием мочи. Вестник урологии. 2017. №4.
3. Cărăuleanu A, Socolov D, Grigore M, Gabia RO, Rugina V, Lupascu IA. Efficiency of Treatment for Female SUI (Stress Urinary Incontinence) Using the TVT-O® (Tension-Free Vaginal Tape Obturator) Technique. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2016 Jul-Sep;120(3):573-80.
4. Chun JY, Song M, Yoo DS, Han JY, Hong B, Choo MS. A Comparative Study of Outside-In and Inside-Out Transobturator Tape Procedures for Female Stress Urinary Incontinence: 7-Year Outcomes. Low Urin Tract Symptoms. 2014 Sep;6(3):145-50.
5. Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 31;7:CD006375.
6. Hansen MF. Surgical treatment for urinary incontinence in women - Danish nationwide cohort studies. Dan Med J. 2018 Feb;65(2). pii: B5447.
7. Holdø B, Verelst M, Svenningsen R, Milsom I, Skjeldestad FE. The retropubic tension-free vaginal tape procedure-Efficacy, risk factors for recurrence and long-term safety. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Jun;98(6):722-728.
8. Imamura M, Hudson J, Wallace SA, MacLennan G, Shimonovich M, Omar MI, Javanbakht M, Moloney E, Becker F, Ternent L, Montgomery I, Mackie P, Saraswat L, Monga A, Vale L, Craig D, Brazzelli M. Surgical interventions for women with stress urinary incontinence: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2019 Jun 5;365:11842.
9. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. Long-term outcomes of transobturator tapes in women with stress urinary incontinence: E-TOTransomised controlled trial. BJOG. 2017 May;124(6):973-981.
10. Leone Roberti Maggiore U, Finazzi Agrò E, Soligo M, Li Marzi V, Digesu A, Serati M. Long-term outcomes of TOT and TVT procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2017 Aug;28(8):1119-1130.
11. Malik RD, Hess DS, Christie A, Carmel ME, Zimmern PE. Domain Comparison Between 6 Validated Questionnaires Administered to Women With Urinary Incontinence. Urology. 2019 Jul 13. pii: S0090-4295(19)30627-2.
12. Manach Q, Bouquot M, Rouprêt M, Ambrogi V, Richard F, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Phé V. Placement of tension-free vaginal tape in women with stress urinary incontinence: Long-term functional outcomes in a prospective series. Prog Urol. 2017 Oct;27(12):640-646.
13. Mangano E, Campagne-Loiseau S, Curinier S, Botchrosvili R, Canis M, Chauvet P, Bourdel N. Transobturator Vaginal Tape

in 10 Steps. J Minim Invasive Gynecol. 2019 Jul 3. pii: S1553-4650(19)30295-X.

14. Onuk Ö. A minimally invasive modified technique for female stress urinary incontinence: transobturator tape without paraurethral dissection. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2019 Apr;14(2):278-283.

15. Serdinšek T, But I. Long-term results of two different trans-obturator techniques for surgical treatment of women with stress and mixed urinary incontinence: a 10-year randomised controlled study follow-up. *Int Urogynecol J*. 2019 Feb;30(2):257-263.

16. Tammaa A, Aigmüller T, Hanzal E, Umek W, Kropshofer S, Lang PFJ, Ralph G, Riss P, Koelle D, Jundt K, Tamussino K, Bjelic-Radisic V; Austrian Urogynecology Working Group. Retropubic versus transobturator tension-free vaginal tape (TVT vs TVT-O): Five-year results of the Austrian randomized trial. *Neurourol Urodyn*. 2018 Jan;37(1):331-338.

17. Wang PH. Mid-urethral sling in the management of women with stress urinary incontinence after pelvic organ prolapse treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Dec;57(6):777-778.

18. Wein AJ. Re: Retropubic versus Transobturator Tension-Free Vaginal Tape (TVT vs TVT-O): Five-Year Results of the Austrian Randomized Trial. *J Urol*. 2019 May;201(5):866-867.

19. Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *BMJ*. 2014 Sep 15;349:g4531.

20. Zhang WY, Zhang XP, Hu H, Chen JW, Liu XH, Xu KX. Analysis of outcomes of tension-free mid-urethral sling procedure in women with mixed urinary incontinence. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2017 Aug 18;49(4):638-642.

21. Zullo MA, Schiavi MC, Luffarelli P, Prata G, Di Pinto A, Oliva C. TVT-O vs. TVT-Abbrevio for stress urinary incontinence treatment in women: a randomized trial. *Int Urogynecol J*. 2019 Aug 13.

SUMMARY

TOTRP EXPERIENCE IN TREATING WOMEN'S STRESS CONTINUITY IN WOMEN

Nikitin A., Bakhtiyarov K., Trubitsyna M.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Network of Family Medical Centers LLC, Moscow, Russia

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of the TOTRP (tension-free vaginal tape-obturator retropubic) methodology, as well as the frequency of de novo urgency symptoms. A retrospective study included 32 women with stressful and mixed urinary incontinence with a predominance of the stress component without concomitant genital prolapse, as well as without surgical intervention for a history of urinary incontinence and pelvic prolapse. Patients underwent surgical intervention according to the TOTRP method using Lintex UroSling® polypropylene tape from February to October 2018. According to the results of the ICIQ-SF and OAB awareness Tool questionnaires, 14 (43.7%) patients were registered prior to surgical treatment. with an average degree of stress urinary incontinence, 18 (56.3%) - severe; 19 (59%) patients with mild bladder hyperactivity, 4 (12.5%) - moderate. Through surgical intervention, stress urinary incontinence was completely stopped in 26 (81.25%) and transferred to mild degree in 2 (6.25%), in 5

(15.6%) - moderate degree. So, the effectiveness of the TOTRP technique was 87.5%. Postoperative urgency was 8 (25%), of which de novo - 5 (15.63%). The treatment was characterized by the complete absence of intraoperative complications.

Keywords: TOTRP; TVT-O; stress urinary incontinence; overactive bladder; urgency; sling.

РЕЗЮМЕ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ TOTRP В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН

Никитин А.Н., Бахтияров К.Р., Трубицына М.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии; ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров», Москва, Россия

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности методики TOTRP (tension-free vaginal tape-obturator retropubic) и определение частоты возникновения симптомов urgency de novo.

В ретроспективное исследование включены 32 женщины со стрессовым и смешанным недержанием мочи с преобладанием стрессового компонента без сопутствующего генитального пролапса, а также без оперативных вмешательств по поводу недержания мочи и опущения органов малого таза в анамнезе. Пациенткам выполнено оперативное вмешательство по методике TOTRP с применением полипропиленовой ленты УроСлинг® фирмы «Линтекс» в период с февраля по октябрь 2018 г. В соответствии с результатами опросников ICIQ-SF и OAB awareness Tool до оперативного лечения зарегистрировано 14 (43,7%) пациенток со средней степенью стрессового недержания мочи, 18 (56,3%) – с тяжелой степенью; 19 (59%) пациенток с легкой степенью гиперактивности мочевого пузыря, 4 (12,5%) – со средней степенью. Посредством оперативного вмешательства стрессовое недержание мочи полностью купировано у 26 (81,25%) пациенток, переведено в легкую степень у 2 (6,25%), в среднюю степень - у 5 (15,6%). Эффективность методики TOTRP составила 87,5%, послеоперационная urgency - 8 (25%), из них de novo – 5 (15,63%). Лечение характеризовалось полным отсутствием интраоперационных осложнений.

რეზიუმე

TOTRP-მეთოდის გამოყენების გამოცდილება შარდის სტრესული შეუკავებლობის დროს ქალებში

ანკიტინი, კახტიაროვი, მტრუბიცინა

მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახელობის პირველი სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობის, გინეკოლოგიისა და პერინატოლოგიის კათედრა; “საოჯახო სამედიცინო ცენტრების ქსელი”, მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა TOTRP (tension-free vaginal tape-obturator retropubic) მეთოდოლოგიის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების, აგრეთვე, de novo ურგენტული სიმპტომების სიხშირის შეფასება.

რეტროსპექტულ კვლევაში ჩართული იყო 32 ქალი შარდის სტრესული და შერეული შეუკავებლობით სტრესული კომპონენტის უპირატესობით გენიტალური პროლაფსის და, აგრეთვე, ანამნეზში ქირურგიული ჩარევის გარეშე შარდის შეუკავებლობასა და მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების დაწვეასთან დაკავშირებით.

პაციენტებს 2018 წლის თებერვლიდან ოქტომბრამდე პერიოდში ჩატარდათ ქირურგიული ჩარევა TOTRP-მეთოდის მიხედვით “ლინტექსის” ფორმის *УроСлинз*®-ის პოლიპროპილენის ლენტის გამოყენებით.

ICIQ-SF და *OAB awareness Tool* კითხვარების შედეგების შესაბამისად, ოპერაციულ ჩარევამდე დარეგ-

ისტრირებული იყო 14 (43,7%) პაციენტი შარდის სტრესული შეუკავებლობის საშუალო ხარისხით, 18 (56,3%) – მძიმე ხარისხით, 19 (59%) -ბუშტის მსუბუქი ხარისხის პიპერაქტიურობით, 4 (12,5%) კი - საშუალო ხარისხის. ქირურგიული ჩარევის შედეგად შარდის სტრესული შეუკავებლობა სრულად კუპირებულ იქნა 26 (81,25%) პაციენტში, 2-ში (6,25%) გადავიდა მსუბუქ ხარისხში, 5-ში (15,6%) კი - ზომიერ ხარისხში.

ამრიგად, TOTRP-მეთოდის ეფექტურობამ შეადგინა 87,5%; პოსტოპერაციულმა ურგენტულობამ შეადგინა 8 (25%), მათგან *de novo* - 5 (15,63%). მკურნალობა ხასიათდებოდა ინტრაოპერაციული გართულებების არარსებობით.

THE PREDICTIVE VALUE OF THE MATERNAL RISK FACTORS IN FETAL GROWTH RETARDATION

Chigladze M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, The Faculty of Medicine, Georgia

The investigation of causes of the syndrome of fetal growth retardation represents one of the urgent issues of perinatology. The above mentioned is conditioned by the increasing tendency for the spread of disease, the frequency of complications and the negative impact on the further health conditions of children. The fetal growth retardation was acknowledged as “the most common and complex problem of modern obstetrics” [2,3] by the American Board of Obstetrics and Gynecology in 2013.

According to the population studies conducted in recent years the spread of fetal growth retardation equals to 10-44% on average. Based on the data of a number of authors, the disease is registered in every tenth pregnancy and 3-8% of the newborn babies suffer from it (11). The fetal growth retardation is related to the high risk of postnatal morbidity: chronic hypoxia, hyperbilirubinemia (elevated bilirubin), hypoglycemia, respiratory and neurological disorders (12%) [15]. The fetal growth retardation is the most considerable cause of neonates' stillbirth, that accounts for fourfold increase of its coefficient [8,11]. The decrease in cognitive function and the development of metabolic syndromes in children are specified as the long-term complications of the disease [15]. Nowadays, there exist a fair amount of information about the etiology and pathogenesis of fetal growth retardation. The hypotrophy of fetus is the poly -etiologic process, in development of which maternal (age, socio-economic status, ethnic affiliation, somatic pathology, folate deficiency, pernicious habits etc.), placental (infarction, developmental anomaly, anomalous implantation, infectious placentitis) or fetal (constitutional peculiarities, gender, location, malformation, chromosomal aberrations, congenital anomalies, current infections following the pregnancy) factors perform the vital role. In 20% of cases the major cause of fetal growth retardation represents a genetic or infectious pathology [3,12].

It is also worth noting, that the risk factors have not been entirely systemized, the frequency and share of each factor causing the syndrome is unknown [4]. The specific attention should be

focused on the maternal risk factor, whose negative impact accounts for the disorder of placental angiogenesis, fetoplacental insufficiency (dysfunction of placenta), the metabolic disorders in the fetus and newborn babies [6,10]. The identification of the maternal risk factors is a cornerstone of the successful solution to this problem.

The aim of the research was to identify the risk-factors for fetal growth retardation and determine their predictive value.

Material and methods. The hospital retrospective case-control study was conducted in the traditional design. By applying the selection method 92 mothers, whose pregnancy was completed by the birth of the neonate suffering from intrauterine growth restriction, were involved in the case (main) group. The verification of the syndrome of fetal growth retardation was based on the inconsistency between the fetometrical data and the gestational age of the fetus.

The inclusion criteria for the main group were as follows: the reproductive age (from 16 up to 40); the verified diagnosis of the syndrome of fetal growth retardation; single fetal pregnancy; the informed patient's consent to conducting the clinical research.

The exclusion criteria for the clinical research were as follows: multi fetal pregnancy; the pregnancy achieved by the assisted reproductive technologies; the chronic somatic pathology; the congenital anomalies in fetal growth.

The case group consisted of 50 pregnant women, whose pregnancy was developing physiologically and was completed by the birth of a healthy neonate, whose anthropometric indicators corresponded to their gestational age.

The risk factors were studied through investigating the pregnant women by cross-sectional study (medical history) and standard questionnaire. There were studied the pregnant women's socio-economic and demographic characteristics, obstetric anamnesis, extra genital and genital morbidity, obstetric complications. The length of completing the questionnaire was 45 minutes on average.

The statistical analysis was conducted through using the Microsoft Excel 2010 and SPSS/v15 software packages. In order to evaluate the risk factors, the odds ratio (OR) was studied with 95% CI (confident interval)

Results and their discussion. 142 pregnant women of the reproductive age were studied, 83 of them were Georgian (58,5%) and 59 – of different nationalities (41,5%). The average age of the research participants was 27.1±6.3 in the main group and 27.2±5.8 in the control group. The majority of the participants represented civil servants (the main group – 54.4%, and the control group – 58%). The low level of education (21.7%), financial income (23.9%) and low standards of living (23.7%) were more frequently encountered in the main group. Table 1 shows the quantitative indicators of the mother’s demographic and socio-economic risk factors and their relative risk.

Based on the findings, more than 2 indicators of odds ratio were revealed among the single (OR-2.18) and Tabaco consuming mothers (OR - 2.55). The low standards of living (OR-3.61, 95% CI 1.08-13.31, p-0.034), chronic stress (OR-3.06, 95% CI 1.41-6.69, p-0.004), sleeping disorder (OR – 3.33, 95% CI 1.51-7.34, P-0.002) and poor nutrition (OR-3.81, 95% CI 1.73-8.49, p-0.001) proved to be statistically valid.

It is worth noting, that regarding the coexisting extra genital diseases, the obesity (50.0) and gastroenterologic diseases (55.4%) prevailed among the patients of the main group, that 1.5 times exceeded the data of the control group (32% and 46%, respectively), Table 2.

The high indicators of odds ratio were detected in case of existing the endocrine pathology (OR-3.27, 95% CI-1.23-9.02,p-0.014), ischemic heart disease (OR-4.35, 95% CI-1.45-13.92, p- 0.006), arterial hypertension (OR-6.47, 95% CI-2.63-16.29, p-0.000), anemia (OR-4.11, 95% CI-1.80-9.42, p-0. 001) and chronic pathology of respiratory system (OR-3.42, 95% CI-1.57-7.52, p-0.002). The anemia was represented by extremely high share (80.4%), that denoted the sharp decline in the process of erythropoiesis. Anemia in the maternal and fetal organism causes the decline in ferment activation of the respiratory system and even more strengthens the placental insufficiency [2,13].

In terms of the coexisting genital pathology the special attention was focused on the chronic inflammatory and parasitic diseases. The frequency of the inflammatory processes of genital system was revealed to be higher in the cases of fetal growth retardation (main group- 52.2%, control group- 40%), Table 3.

Table 1. Demographic and socio-economic risk factors

Risk factors	Main group (n=92)	Control group (n=50)	OR	95% CI	P
Age (>35)	11(11.9%)	6(12%)	0.99	0.31-3.27	1.000
Secondary education	20(21.7%)	8(16%)	1.45	0.54-3.98	0.548
Housewife	42(45.6%)	17(34%)	1.63	0.75-3.55	0.243
Civil servant	50(54.4%)	29(58%)	0.86	0.40-1.83	0.809
Mental labor	47(51.1%)	29(58%)	0.75	0.36-1.60	0.540
Physical labor	45(48.9%)	18(36%)	1.70	0.79-3.67	0.193
Low financial income	21(22.8%)	7(14%)	1.81	0.66-5.16	0.298
Low standards of living	22(23.9%)	4(8%)	3.61	1.08-13.31	0.034
Single mother	5(5.4%)	1(2%)	2.81	0.30-66.70	0.592
Tabaco consumption	27(29.4%)	7(14%)	2.55	0.95-7.10	0.062
Chronic stress	65(70.6%)	22 (44%)	3.06	1.41-6.69	0.004
Sleeping disorder	68(73.9%)	23(46%)	3.33	1.51-7.34	0.002
Poor nutrition	69(75%)	22(44%)	3.81	1.73-8.49	0.001

Table 2. Extra genital pathology revealed in the studied women (n=142)

Extra genital pathology	Main (n=92)		Control (n=50)		OR	95% CI	p
	ANP	%	ANP	%			
Obesity	46	50.0%	16	32.0%	2.13	0.97-4.66	0.059
Diabetes	3	3.4%	1	2.0%	1.65	0.15-41.67	1.000
Liver pathology	18	19%	5	10.0%	1.53	0.69-7.28	0.216
Gastroenterologic diseases	51	55.4%	23	46.0%	1.46	0.69-3.09	0.369
Endocrine diseases	32	34.9%	7	14.0%	3.27	1.23-9.02	0.014
IHD	30	32.6%	5	10.0%	4.35	1.45-13.92	0.006
Arterial hypertension	54	58.7%	9	18.0%	6.47	2.63-16.29	0.000
Anemia	74	80.4%	25	50.0%	4.11	1.80-9.42	0.001
Chronic pathology of respiratory system	64	69.7%	20	40.0%	3.42	1.57-7.52	0.002

Table 3. Genital pathology revealed in the studied women (n=142)

Genital pathology	Main (n=92)		control		OR	95% CI	p
	ANP	%	ANP	%			
Chronic inflammatory	48	52.2%	20	40.0%	1.63	0.76-3.49	0.226
Inflammation of cervix	35	38.0%	6	12.0%	4.50	1.62-13.14	0.003
Cervicitis	29	31.5%	3	6.0%	2.83	1.06-7.83	0.036
Endometriosis	9	9.9%	3	6.0%	1.69	0.39-8.37	0.646
Endometrial hyperplasia	7	7.6%	2	4.0%	1.97	0.35-14.36	0.629
Ovarian cysts	16	17.4%	4	8.0%	2.42	0.69-9.17	0.199
Ovarian chronic inflammation	37	40.2%	6	12.0%	4.93	1.78-14.37	0.001
Cervical erosion	40	43.5	9	18.0%	3.64	1.48-9.16	0.004
Colpitis (vaginitis)	52	56.5%	19	38.0%	2.12	0.99-4.56	0.053
Trichomoniasis	39	42.4%	16	32.0%	1.56	0.71-3.44	0.302
Mycoplasmosis	13	14.1%	6	12.0%	1.20	0.39-3.86	0.922
Clamidiosis	39	42.4%	11	22.0%	2.60	1.12-6.19	0.025

Table 4. The correlation coefficient of intensity of the risk factors

Maternal risk factors	Main group (n=92)	Control group (n=50)	Coefficient (K)
Low standards of living	22(23.9%)	4 (8%)	2, 98
Chronic stress	65 (70.6%)	22 (44%)	1,60
Sleeping disorders	68 (73.9%)	23 (46%)	1,61
Poor nutrition	69 (75%)	22 (44%)	1,70
Endocrine pathology	32 (34.9%)	7 (14.0%)	2,49
IHD	30 (32.6%)	5 (10.0%)	3,26
Arterial hypertension	54 (58.7%)	9 (18.0%)	3,26
Anemia	74 (80.4%)	25 (50.0%)	1,60
Pathology of respiratory system	64 (69.7%)	20 (40.0%)	1,74
Inflammation of cervix	35 (38.0%)	6 (12.0%)	3,16
Cervicitis	29 (31.5%)	3 (6.0%)	5,25
Ovarian inflammation	37 (40.2%)	6 (12.0%)	3,35
Cervical erosion	40 (43.5%)	9 (18.0%)	2,41
Clamidiosis	39 (42.4%)	11 (22.0%)	1,92
Vomiting during pregnancy	81 (88.0%)	24 (48%)	1,83
Risks to miscarriage	80 (86.9%)	19 (38%)	2,28
Preeclampsia	47 (51.1%)	4 (8%)	6,38
Low amniotic fluid	69 (75%)	8 (16%)	4,68

The inflammation of cervix was detected three times more in the main group (38%) (OR-4.50, 95% CI-1.62-13.14, p-0.003). The cervicitis (31.5%) (OR-2.83, 95% CI-1.06-7.83, p-0.036), ovarian chronic inflammation (40.2%) (OR-4.93, 95% CI-1.78-14.37, p-0.001) and cervical erosion (43.5%) (OR-3.64, 95% CI-1.48-9.16, p-0.004) were represented by the high share. According to the researches, the chronic genital inflammatory processes disturb the pregnant woman's ability in adaptation, cause the metabolic disorders and prolong the fetoplacental insufficiency [1]. Among the parasitic and infectious diseases, the attention was focused on the high frequency of trichomoniasis (42.4%) and clamidiosis (42.4%). In the case of clamidiosis the odds ratio was high as well (OR-2.60, 95% CI-1.12-6.19, p-0.025). Depending on the literary data, during pregnancy the activation of parasitic and

infectious processes is linked to the homeostatic changes of the organism and effects the fetal organs as well as the systems of vital importance extremely negatively [14].

In case of the fetal growth retardation the study of the obstetric anamnesis of the pregnant women showed that the average indicator of the recurrent pregnancy was 2.15±1.75, and the parity- 1.49±0.81; in the control group - 2.6±1.52 and 1.82±1.11, respectively. The hormonal contraceptives were taken by 28.3% of the main group and 28.0% of the control group. Dysmenorrhea was detected in 46.7% of the main group, whereas this indicator made 16% in the control group. There were also detected more cases of current complications following the pregnancy (27.2%) and labor (29.4%) in the anamnesis of the pregnant women with fetal growth retardation (in the control group 20% and 16%). As

regards the current complications following the pregnancy: in the main group there were surely encountered vomiting during pregnancy (88.0%) (OR-7.97, 95% CI-3.20-20.24, p-0.000), the risks to miscarriage (loss of fetus) (86.9%) (OR-10.8, 95% CI-4.39 -1.84, p-0.000), low amniotic fluid (69.6%) (OR-15.7, 95% CI-6.0 -42.74, p-0.000) and preeclampsia (95.1%)(OR-12.01, 95% CI-3.72-42.92, p-0.000). Preeclampsia is the most frequent and greatest cause of the placental blood circulation disorder and insufficiency that perform the significant role in developing the fetal growth retardation. As regards the low amniotic fluid, according to the data of recent years, oligohydramnios is considered to be one of the earlier diagnostic criteria of the fetal growth retardation [7,9].

In order to assess the predictive value of the statistically-valid risk factors identified in the process of the research, there was determined the correlation coefficient of intensity (K), which is calculated on the basis of the relation between the frequency of risk-factors among the sick and healthy people (Table 4).

The risk factors of high predictive value having been revealed according to the correlation coefficient of intensity (K) were as follows: the low standards of living (2,98), endocrine pathology (2,49), ischemic heart disease (3,26), inflammation of cervix (3,16), cervicitis (5,25), ovarian chronic inflammation (3,35) and risks to miscarriage (2,28). Preeclampsia (6,38) and low amniotic fluid (4,68) proved to be of particularly high predictive value.

In conclusion, the complex study of the mother's social, hygienic, medical and biological characteristics was conducted in the process of research. There were revealed the statistically-valid risk factors having a high priority and predictive value, the revelation of which is possible on the pre-gravid phase. Their timely identification and the introduction of individual measures of managing them assume the considerable importance to minimize the degree of exposition and reduce the negative impact on the pregnant woman and fetus.

REFERENCES

1. Гулиев Н.Д., Гараева С.З., Рагимова Ш. Ш., Валиева Г. М. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 5, 2015, стр.51-53
2. Кочерова В.В., Щербак В.А. Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия.//Российский педиатрический журнал 2015, 18(2):36-42
3. Летифов М., Прометной Д.В., Давыдова Н. А., Рамазанова Н. В. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы.// Практика педиатра. - 2016 февраль; с.18-23
4. Abha Shrestha. Analysis of frequency and risk factors for intrauterine growth restriction. // International Journal of Scientific Reports, 2018 Jan; 4 (1):11-14.
5. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, and Horhoianu IA. Predictive Factors for Intrauterine Growth Restriction. // J Med Life. 2014 Jun 15; 7(2): 165-171.
6. Anderson NH. Maternal and pathological pregnancy characteristics in customized birth weight centiles and identification of at-risk small-for-gestational-age infants: a retrospective cohort study. // BJOG. 2012; 119:848-856.
7. Haşmaşanu MG, Bolboacă SD, Drugan TC, Matyas M, Zaharie GC. Parental Factors Associated with Intrauterine Growth Restriction. // Srp Arh Celok Lek. 2015 Nov-Dec; 143 (11-12): 701-6.

8. Mendez- Figueroal H., Chauhan I S.P., Troungl V.T.T, Pedroza C. Morbidity and Morality with small for gestational age: secondary analysis of nine MFMU network studies// American Journal of Obstetrics & Gynecology, suppl. To 2016 January: 320.

9. Muniyar N, Kamble V, Kumar S. Pgrencies – Feto-Maternal Outcome. // Gynecol Obstet (Sunnyvale). 2017; 7:440.

10. Sato Y, Benirschke K., Marutsuka K, Yano Y., Hatakeyama K, Iwakiri T, et al. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. // Histol Histopathol. 2013; 28:127-132

11. Sinja Alexandra Ernst, Tilman Brand, Anna Reeske, Jacob Spallek, Knud Petersen, and Hajo Zeeb. Care – Related and Maternal Risk Factors Associated with the Antenatal Non-detection of intrauterine growth restriction: A Case-Control Study from Bremen, Germanu. // BioMed Research International Volume 2017, Article ID 1746146, 10.

12. Sinja Alexandra Ernst, Anna Reeske, Jacob Spallek, Knud Petersen, Tilman Brand, and Hajo Zeeb. Care – related factors associated with antepartal diagnosis of intrauterine growth restriction: a case-control study. // BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14:371.

13. Thekkadathu VCA. Maternal and Placental Risk Factors Associated with Intrauterine Growth Restriction and Perinatal Outcomes. // J South Asian Feder Obst Gynae. 2015; 7(3): 176-81.

14. Manandhar T., Prashad B., Nath Pal M. Risk Factors for Intrauterine Growth Restriction and Its Neonatal Outcome // Gynecol. Obstet 2018, Vol. 8(2): 464

15. Varvarigou AA. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. // J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23(3): 215-24.

SUMMARY

THE PREDICTIVE VALUE OF THE MATERNAL RISK FACTORS IN FETAL GROWTH RETARDATION

Chigladze M.

I. Javakhishvili Tbilisi State University, The Faculty of Medicine, Georgia

The research aimed at studying the mother's social, hygienic and medical biological risk factors and determining their predictive value.

The retrospective case-control study was conducted with 142 pregnant women participating in it. In the case group there were involved 92 mothers whose pregnancy was completed by the birth of a newborn baby suffering from the intrauterine growth restriction. The control group was made of 50 pregnant women, whose pregnancy was completed by the birth of a healthy neonate.

The research resulted in specifying the risk factors of high priority: the low standards of living (OR 3.61), sleeping disorder (OR- 3.33), chronic stress (OR-3.06) and poor nutrition (OR-3.81). As regards the coexisting pathology the following was revealed: endocrine pathology (OR- 3.27), ischemic heart disease (OR-4.35), arterial hypertension (OR-6.47), anemia (OR-4.11), pathology of respiratory system (OR-3.42). The preeclampsia (92%) and low amniotic fluid (89%) were detected to have the high predictive value.

The awareness of risk factors allows us to employ the timely measures for the reduction of negative impact on the fetus and neonate.

Keywords: Growth retardation, Fetal, Intrauterine, Genital pathology, Growth restriction.

РЕЗЮМЕ

РИСК-ФАКТОРЫ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ЗАДЕРЖКЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ИХ ПРЕДИКТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Чигладзе М.Ш.

Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, медицинский факультет, Грузия

Целью исследования явилось определение социально-гигиенических и медико-биологических факторов внутриутробной задержки развития плода и их предикторного значения.

Проведено ретроспективное исследование методом случай-контроль с участвовали 142 рожениц. Исследуемую группу составили 92 матери, беременность которых завершилась рождением детей с внутриутробной задержкой развития. В контрольную группу вошли 50 рожениц со здоровыми новорожденными.

Результаты исследования выявили приоритетные риск-факторы: низкий уровень жизни (OR-3.61), нарушение сна (OR-3.33), хронический стресс (OR-3.06) и нерациональное питание (OR-3.81).

Что касается сочетанных патологий: эндокринная патология (OR-3.27), ишемическая болезнь сердца (OR-4.35), артериальная гипертензия (OR-6.47), железодифицитная анемия (OR-4.11), патология дыхательной системы (OR-3.42). Выявлена высокая предикторная значимость преэклампсии (92%) и низкого уровня околоплодных вод (89%).

Своевременное выявление риск-факторов внутриутроб-

ной задержки развития плода позволяет устранить их отрицательное влияние на плод и новорожденного.

რეზიუმე

ნაყოფის განვითარების შეფერხების რისკ-ფაქტორები და მათი პრედიქტორული მნიშვნელობა

მ. ჭიღლაძე

ი. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს შეადგენდა დედის სოციალურ-ჰიგიენური და სამედიცინო-ბიოლოგიური რისკ-ფაქტორების შესწავლა და პრედიქტორული მნიშვნელობის განსაზღვრა.

ჩატარდა რეტროსპექტიული კვლევა შემთხვევა-კონტროლი, რომელშიც მონაწილეობდა 142 ორსული. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 92 მშობიარემ, რომელთა ორსულობა დასრულდა საშვილოსნოსშიდა განვითარების შეფერხების მქონე ახალშობილის დაბადებით; საკონტროლო ჯგუფი - 50-მა ორსულმა, რომელთა ორსულობა დასრულდა ჯანმრთელი ახალშობილის დაბადებით. კვლევის შედეგებმა გამოავლინა შემდეგი რისკ-ფაქტორები: ცხოვრების დაბალი დონე (OR-3.61), ქრონიკული სტრესი (OR-3.06), ძილის დარღვევა (OR-3.33) და არასრულფასოვანი კვება (OR-3.81).

თანარსებული პათოლოგიის მხრივ: ენდოკრინული პათოლოგია (OR-3.27), გულის იშემიური დაავადება (OR-4.35), არტერიული ჰიპერტენზია (OR-6.47), რკინადეფიციტური ანემია (OR-4.11), სასუნთქი სისტემის პათოლოგია (OR-3.42). მაღალი პრედიქტორული მნიშვნელობა აღმოჩნდა პრეეკლამპსიას (92%) და მცი-რეწყლიანობას (89%).

რისკის ფაქტორების გამოვლენა საშუალებას იძლევა დროულად ჩატარდეს ნაყოფსა და ახალშობილზე ნეგატიური ზემოქმედების შემცირების ღონისძიებები.

BIOACTIVE GLASS-CERAMIC COMPOSITION IN SURGICAL MANAGEMENT OF PERIODONTAL INTRABONY DEFECTS

Lysenko O., Borysenko A.

O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Various treatment modalities have been investigated to repair/regenerate periodontal tissues in an attempt to rich goal of periodontal regeneration – gain periodontal attachment in severely compromised teeth, decrease pocket depth, and stabilize gingival recession [1]. Guided tissue regeneration (GTR) is preferred in the case of noncontaining defect and extended flaps, which allows to preventing apical epithelium proliferation, thickening the soft tissue profile, and providing support for blood clot [18]. The additional use of bone graft is not an obligate precondition. But such biomaterial supports barrier membrane from collapse

into intrabony defect side, creates favorable conditions for accelerating the restoration of bone tissue.

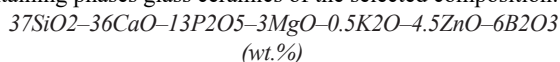
According to literature review, the research continues for biomaterials that would satisfy all requirements for periodontal regeneration [22]. Recently, synthetic products have been developed, regulating composition and method of preparation which allows achieve the necessary rate of biotransformation, complete biodegradation, antibacterial activity, pronounced osteoconduction, and even osteoinduction [25]. This is achieved due to guided change in the chemical composition of ceramic

systems and their physical properties: differentiated microporosity, nanostructuring, substitution of anionic and cationic phases, addition of new elements [23]. Another way is the introduction of biological agents – collagen, chitosan, protein and platelet-derived growth factors, platelet concentrations [6], the use of bio-ceramics as scaffolds for tissue-engineering needs [14].

One such biomaterial can be a new bioactive ceramic nanocomposite, where additional doped of ceramic components with silver and copper ions was used as directed functionalization [11]. We have developed the bone substitute composition based on this bio-ceramics in combination with a medicine containing glycosaminoglycan compounds (GAGs). GAGs are actively involved in the formation, development and repair of periodontal tissues [19]. Scabbia et al. [21] has reported that appliance of hydroxyapatite-based biomaterial with chondroitin sulphate (Biosite®, Vebas s.r.l., Italy) in deep intrabony defects significantly improves periodontal healing. However, to apply of the proposed composition such as bone graft in order to stimulate reparation/regeneration of periodontal tissues in flap surgery requires further studies.

Thus, the aim of this research was to investigate clinical and radiological efficacy of the proposed bioactive glass-ceramic composition as bone substitute material for intrabony defects in patients with periodontitis during GTR surgical procedure.

Material and methods. Bioactive glass-ceramic composition (BGCC) feature. Samples of the bioactive ceramic composite are microporous granules ranged in size from 0.3 to 0.7 mm consist of uniformly distributed nanostructured particles (30-50 nm) of biphasic calcium phosphate ceramics (hydroxyapatite (15-20%) and β -tricalcium phosphate (15-20%)), and the rest (60-70%) containing phases glass ceramics of the selected composition:



To add antibacterial properties, the granules of the ceramic composite were additionally doped with silver (1 at.%) and copper (0.5 at.%).

To further additional stimulation of periodontal regeneration, we proposed to introduce bone metabolism corrector (Alflutop®, Biotehnos S.A., Romania) into the bioactive ceramic composite. The medicine is available in ampoules, in the form of a sterile solution for injection, which contains a low-fat biologically active extract of small marine fish. The extract contains a significant quantity of GAGs, sulfated polysaccharides and mineral salts of sodium, potassium, calcium, magnesium, iron, copper, and zinc.

Study population. The study was conducted in a clinical group of 47 patients (28 men and 19 women), with an average age of 43.2 ± 1.7 years, suffering from periodontitis, stage III, IV; grade A, B. Inclusion criteria: patients suffered from periodontitis and who consented to participate in the study, presence of a narrow intrabony noncontaining defect with depth of 5 mm and more. Exclusion criteria: presence of a wide intrabony defect and horizontal type of an alveolar bone resorption, presence less than 2 mm keratinized gingiva, smokers, patients with allergic anamnesis and decompensated related systemic pathology, pregnant women and lactating mothers.

All patients underwent surgical treatment after successful initial periodontal therapy consisting of oral hygiene instructions and scaling and root planing. Which led to soft tissues acute inflammatory reactions elimination, to gingival and hygienic indices normalization. Teeth presenting with mobility greater grade 1 were temporary splinted before surgery for 4 weeks. Patients randomization was done by blind method in two experimental groups (main and control). 24 patients both women and men, with average age 45.2 ± 1.2 years, were included in the control

group. All surgeries and measurements were performed by the same operator.

The clinical study was conducted in compliance with bioethical standards and agreed by the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine) Bioethics Committee, protocol № 82 from 08.10.2014. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Surgical technique and postoperative management. After local anesthesia at the surgical site full thickness mucoperiosteal flap was elevated after intracervicular incisions were performed both buccally and lingually. In case of width interdental space (>2 mm) the modified papilla preservation technique was applied [5]. After flap reflection and bone defect exposure the periodontal full debridement was carried out. The root surface was conditioned with chelating agent (PrefGel®, Straumann, Switzerland) during 2-3 min. The intrabony defect was filled with bone substitute grafts. A barrier membrane was adapted to defect margins and it was fixed after sterile saline solution hydrated. The wound suturing was performed with monofilament suture (5/0-6/0 Prolene®, Ethicon, USA) using single internal mattress or double internal mattress technics.

In the main group were applied BGCC and bioresorbable collagen membrane (Bio-Gide®, Geistlich Pharma AG, Switzerland) (Fig. 1B). Previously BGCC sterilized granules were hydrated in GAGs-based solution during 2-3 min. In the control group were used the same barrier membrane and deproteinized bovine bone mineral (DBBM) (Bio-Oss®, Geistlich Pharma AG, Switzerland) – S fraction, with 0.25-1.0 mm size granules.

Postoperative management of patients was carried out according to generally accepted protocols and the same in both clinical groups. No systemic antibiotic coverage was used. 0.12% Chlorhexidine solution mouth-rinsing 3-4 times per day during 10 days were prescribed. Patients were strongly requested to avoid brushing, flossing and chewing in the treated area. Local hypothermia on skin from the side of surgery during 5-7 min was proposed. A one week after sutures were removed and the supragingival surgery site gently debrided.

Clinical data assessment. In the early postoperative period (7, 14 days) of postoperative pain, bleeding, hyperemia and soft tissue swelling intensity was assessed according to the significant criteria: none, minor, moderate or severe. The condition of the mucoperiosteal flaps was estimated according to the early wound-healing index by Wachtel et al. [28].

The following clinical parameters were evaluated at baseline, 6- and 12-months follow-up: clinical attachment level (CAL), pocket probing depth (PPD), gingival recession level using UNC 15 (LMDental, Finland) probe. Defect morphology was characterized after flap reflection and debridement in terms of distance between the cemento-enamel junction and the bottom of the defect (CEJ-BD) (Fig. 1A). Any probing of periodontal tissues was ruled out for the first 3 months. Hygienic status and inflammation degree of periodontal tissues in general and locally, in the treated sites, were recorded from baseline using Full Month Plaque Score index (FMPS) [15], Papilla Bleeding index (PBI) [13], Plaque index (PI) and Gingival index (GI) [10] and were reevaluated 6, 12 months after surgery.

Radiological data assessment. The alveolar bone tissue condition was assessed by X-ray panoramic view, intraoral contact radiograms, and Cone Beam Computed Tomography (CBCT). The quality of bone tissue was assessed supporting beam densitometry, have been used software SimPlant Pro (ver. 11.02, Materialise, Belgium) tools by an algorithm represented earlier [17]. The features of periodontal defects topography, their configuration and relation

to the surrounding teeth at baseline and follow-up 12 months after surgical treatment were performed according to three-dimensional reconstructions obtained from CBCT data.

Linear measurements (in mm) of distance between the CEJ and the BD (A_1) and the most coronally located part of the alveolar crest (C) were performed on all three-dimensional reconstructions of periodontal defects at baseline. The intraosseous component value of intrabony defects (B_1) were calculated by the formula: where B – distance between the crest of the alveolar bone and the bottom of the defect [20]. A year later, postoperative marks were determined in the same positions (A_2 , B_2).

The intrabony defect bone filling value (D) determined by difference in mm. The radiological periodontal defect filling percentage was calculated by the formula [9]:

$$\frac{D}{A_1} \times 100.$$

Proportionality $(B_1 - B_2) / B_1 \times 100$ has been used for estima-

tion the radiological filling percentage intraosseous component of the intrabony defect.

Statistical analysis. Software Statistica (ver. 10.1, StatSoft Inc., USA) was used to analysis. Kolmogorov-Smirnov test was applied to confirm normal data distribution ($\alpha=0.05$). Evaluation of results were performed by statistical variational and variance ANOVA analysis, paired and unpaired t-test for twin comparisons. A data was considered statistically significant for $p<0.05$. All quantitative parameters are represented in Mean \pm SE format in which M – statistical mean, SE – standard error, and n – subject quantity.

Results and their discussion. The main group consisted of 23 patients, among whom IV grade periodontitis was diagnosed in 15 (65.2%) persons, III grade – in 8 (34.7%). The control group included 24 patients, among them 18 (75%) persons with IV grade periodontitis and 6 (25%) persons with III grade periodontitis. The distribution of patients, periodontal defects and their characteristics are presented in Table 1.



Fig. 1. Clinical images. (A) The intrabony defect after flap reflection, CAL is 9 mm. (B) Filling the intrabony defect with the bone substitute within contours of the alveolar bone prior to a barrier membrane placing. (C) Clinical outcome in position teeth 3.3-3.5 at the 6th month after surgery – gingival marginal part restoration, CAL – 4 mm, gingival recession within 2 mm. CAL – clinical attachment level

Table 1. Characteristics of patients and periodontal intrabony defects in the main and control groups before surgical treatment

Parameter	Group		p-value
	Main	Control	
Patients number (n=47)	23	24	–
Age of patients (years)	42.1 \pm 1.8	45.2 \pm 1.2	0.18
Intrabony defects (n=56)	27 (48%)	29 (52%)	0.78
PPD (mm)	6.93 \pm 0.26	7.06 \pm 0.19	0.69
CAL (mm)	8.37 \pm 0.35	8.57 \pm 0.37	0.73
Gingival recession (mm)	1.44 \pm 0.17	1.51 \pm 0.18	0.78
Radiographic defect depth, CEJ-BD (mm)	9.17 \pm 0.31	9.47 \pm 0.32	0.51
Intrabony component, AC-BD (mm)	5.57 \pm 0.42	6.17 \pm 0.37	0.29

notes: CEJ – cemento-enamel junction, AC – alveolar crest, BD – bottom of the defect

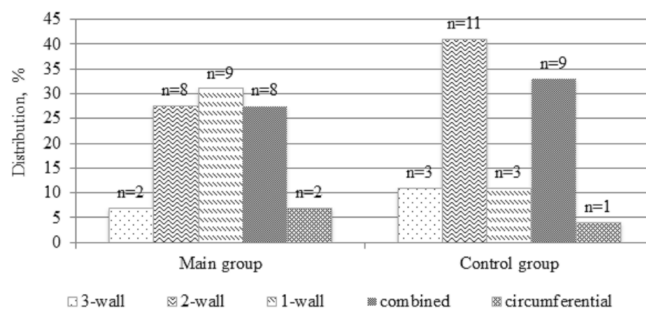


Fig. 2. Intergroup distribution of intrabony defects and their type

Table 2. Clinical parameters changing in dynamics: CAL, PPD, gingival recession, inflammation degree of periodontal tissues and hygienic indices in groups

Parameter	Baseline (BS)	6 months	12 months	BS-6 mo, p-value*	BS-12 mo, p-value*
CAL (mm)					
Main group (n=27)	8.37±0.35	5.54±0.32	5.81±0.31	<0.01	<0.01
Control group (n=29)	8.57±0.37	5.83±0.26	6.37±0.28	<0.01	≤0.01
p-value**	0.73	0.48	0.18		
PPD (mm)					
Main group (n=27)	6.93±0.26	3.14±0.32	3.22±0.36	<0.01	<0.01
Control group (n=29)	7.06±0.19	3.72±0.27	3.86±0.24	<0.01	<0.01
p-value**	0.69	0.16	0.14		
Gingival recession (mm)					
Main group (n=27)	1.44±0.17	2.35±0.19	2.54±0.20	<0.05	<0.01
Control group (n=29)	1.51±0.18	2.21±0.16	2.41±0.18	<0.05	<0.01
p-value**	0.78	0.57	0.63		
FMPS (%)					
Main group (n=27)	8.60±1.70	19.40±3.10	18.12±2.90	<0.01	≤0.01
Control group (n=29)	12.23±1.96	23.80±3.20	20.23±2.70	<0.01	<0.05
p-value**	0.17	0.32	0.57		
PI (score)					
Main group (n=27)	0.16±0.05	0.13±0.04	0.19±0.03	>0.05	>0.05
Control group (n=29)	0.18±0.04	0.19±0.05	0.21±0.03	>0.05	>0.05
p-value**	0.75	0.35	0.64		
PBI (score)					
Main group (n=27)	0.89±0.19	1.12±0.18	1.19±0.18	>0.05	>0.05
Control group (n=29)	0.87±0.15	1.08±0.14	1.14±0.15	>0.05	>0.05
p-value**	0.93	0.82	0.59		
GI (score)					
Main group (n=27)	0.52±0.07	0.17±0.05	0.15±0.04	<0.01	<0.01
Control group (n=29)	0.51±0.05	0.26±0.04	0.29±0.05	<0.01	<0.01
p-value**	0.90	0.16	<0.05		

notes: CAL – clinical attachment level, PPD – pocket probing depth, FMPS – Full Month Plaque Score, PBI – Papilla Bleeding index, GI and PI – Gingival and Plaque index, *paired t-test, **unpaired t-test

A total of 56 intrabony defects underwent surgical treatment: in the main group 27 (48.2%) and in the control group – 29 (51.8%) subjects. Of these, 26 (46.4%) were placed on the maxilla and 30 (53.6%) were placed on the mandible. Of teeth in the treated sites of which intrabony defects localized, dominated frontal – 35 (62.5%) teeth, and lateral ones were 21 (37.5%) teeth. The distribution of intrabony defects types are presented in Fig. 2.

Early clinical results. Immediately after surgery, after 7 days and 14 days during the early postoperative period according to the EHI no significant difference between the groups was detected ($p>0.05$). Distribution of the treated sites according to the EHI, 1-5 score, after surgery is shown in Fig. 3. Incomplete flap closure resulting in a negative healing of the interproximal tissue was not present in treated sites after 14 days. Any inflammatory complications or rejection of graft granules of osteoplastic materials or barrier membrane exposure did not occur during the entire study period in both clinical groups.

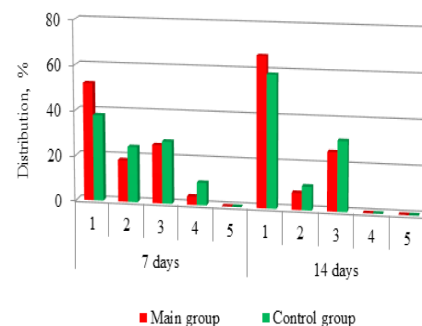


Fig. 3. Early wound healing index percentage (by Wachtel et al. [28]) in treated sites 2 weeks after surgery: 1 – complete flap closure - no fibrin line in the interproximal area; 2 – complete flap closure - fine fibrin line in the interproximal area; 3 – complete flap closure - fibrin clot in the interproximal area; 4 – incomplete flap closure - partial necrosis of the interproximal tissue; 5 – incomplete flap closure - complete necrosis of the interproximal tissue

In the main group, there was a slight decrease in discomfort for all patients at an early stage in terms of pain intensity, soft tissue bleeding and swelling in treated sites in Fig. 4.

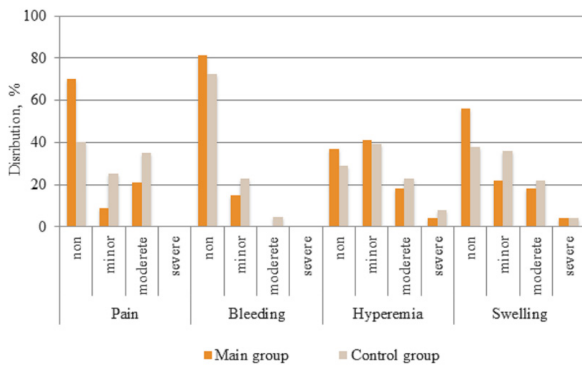


Fig. 4. Percentage of discomfort factors for patients in early period after surgery (in %)

Late clinical results. Clinical results at 6 and 12 months after periodontal treatment are presented in Table 2. Bone substitute materials used for guided tissue regeneration in all groups led to a significant clinical improvement in periodontal conditions.

After 6 months follow-up, probing depth of periodontal defects halved. The level of CAL increased from baseline by 33.8% in the main group: before treatment 8.37±0.35 mm, after – 5.54±0.32 mm (p<0.01). In the control group, it was 31.9% less than at baseline: 8.57±0.37 mm before treatment and 5.83±0.26 mm (p<0.01). However, the main group identified an increase in gingival recession by 63.2% – 2.35±0.19 mm, and in the control group by 46.3% – 2.21±0.16 mm compared with baseline. GI directly determined in the treated sites was 0.17±0.05 in the main group, which was significantly different (p<0.05) from the previous result and 0.26±0.04 in the control group, which was 11.5% higher than the previous value at baseline. No significant changes in PI were found in both clinical groups (p>0.05).

In this period was observed stabilization of pathological processes in the treated sites of all patient's groups. The discomfort feeling and other symptoms in periodontal tissues completely disappeared, the normalization of tooth function was noted, the mobility of the teeth completely disappeared. Objective examination of both groups revealed a pale pink color mucosa of marginal and attached gingiva. Complete restoration of the papillae configuration was achieved – they are compacted and evenly between the interdental spaces, closed to the teeth (Fig. 1C).

After 12 months follow-up, gingival recession in both clinical groups increased by 1.1±0.19 mm and by 0.90±0.12 mm respectively relative to baseline without significant differences between the groups (p>0.05). PPD in tested sites

of the main group was 3.22±0.36 mm and in the control – 3.86±0.24 mm (p>0.05). The rate of clinical attachment loss in the main group was less than at baseline by 2.55±0.38 mm (p<0.01), in the control group – by 2.40±0.18 mm (p<0.01). No significant changes in FMPS and PI index were detected (p>0.05). In the control group, GI tended to deteriorate; in the main – it remained unchanged.

The clinical study demonstrated formation of a new clinical attachment level, up to 4-5 mm, 12 months after surgical treatment in both groups. In the main group, there was an increasing distribution of intrabony defects in terms of reduction of attachment loss: a gain CAL within 2 mm was observed in 25.9%, 2-3 mm in 33.4%, and more than 3 mm was observed in 40.7% of the total number of intrabony defects. The control group was dominated by the number of intrabony defects in which the reduction in clinical attachment loss was minimal (34.5%) and largest (44.8%), and a reduction of 2-3 mm was observed in only 20.7% of the total number of defects (Fig. 5).

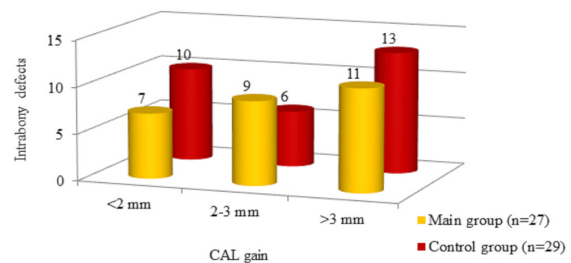


Fig. 5. Distribution (number) of intrabony defects depending on the attachment loss reduction a year after surgery. CAL – clinical attachment level

Radiological results. Radiographically determined CAL was gained by 2.53±0.27 mm in the main group and 2.85±0.33 mm in the control group after 12 months, reflecting the percentage of filling intrabony defects with bone tissue by 27.5% and by 30.1% respectively. In the main group the percentage of bone filling was 45.4% and in the control one – 46.2%. Some reparative/regeneration bone processes were occurred from the 9th-10th month in the control group and from the 8th-9th month in treated sites of the main group. Even a year later, there was no bone augmentation in the one site (3.7%) in the main group and two sites (6.8%) in the control group. In these cases, radiographic shadow of the bone substitute continued to be unchanged throughout trial period.

Densitometric study in the main group determined a significant (p<0.05) increase density in the alveolar bone and the interdental septa by 47.3% to 1065.3±27.1 Hounsfield units (HU) a year after surgery. In the control group it increased by 32.6% (p<0.05) to 876.6±22.8 HU respectively in Table 3. Final bone formation occurred only from the 12th month without benefits from each of clinical groups (Fig. 6).

Table 3. Radiographic bone densitometry indicators of interdental septa in tested sites (in Hounsfield units)

Group	Baseline (BS)	After surgery			p-value*
		12 months	max	min	
Main (n=27)	723.2±41.1	1065.3±27.1	1286.7	762.9	<0.05
Control (n=29)	671.1±37.8	876.6±22.8	1166.5	625.6	<0.05
p-value**	>0.05	<0.05			

notes: *paired t-test, **unpaired t-test

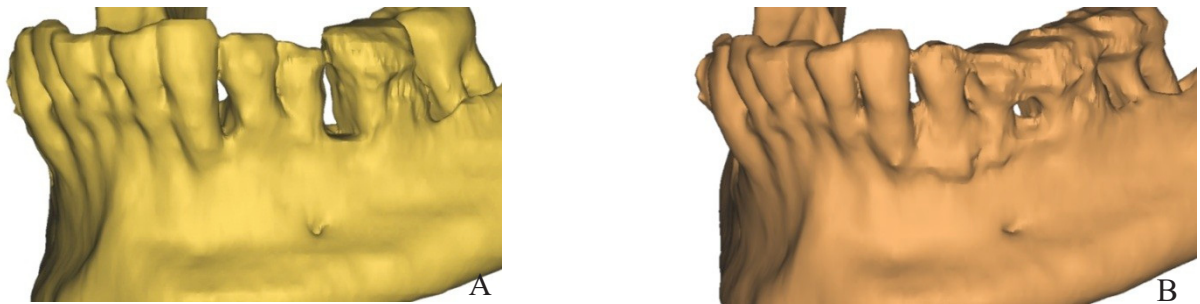


Fig. 6. Cone beam computed tomography reconstruction. (A) Three-dimensional reconstruction of mandible to visualize the spatial topography of intrabony defects in position teeth 3.3-3.7. (B) Three-dimensional reconstruction of mandible one year after surgery. Radiographic signs of the interdental septa bone tissue restoration in position teeth 3.3-3.6

Periodontal regeneration has been the subject of many previous fundamental studies [2,4,6,18]. Several surgical approaches have already been proposed with many different regenerative materials, including barrier membranes, grafts, active biological compounds and combinations of those for clinical improvements in intrabony defects, but none has demonstrated clear superiority over the others.

Although the clinical efficacy of surgical access in this 12-month follow-up study was determined by the stabilization of the pathological process in periodontal tissues, the results obtained were no more significant than those of the group for comparison. Almost the same decrease in the depth of intrabony defects was determined by 53.5% in the main group (from 6.93 ± 0.26 mm to 3.22 ± 0.36 mm) and by 45.7% in the control group (from 7.06 ± 0.19 mm to 3.86 ± 0.24 mm). The level of clinical attachment loss was reduced by 30.4% (from 8.37 ± 0.35 mm to 5.81 ± 0.31 mm) in the main group and by 28.0% (from 8.57 ± 0.37 mm to 6.37 ± 0.28 mm) in the control group ($p < 0.05$). In the present study, BGCC and DBBM together with collagen membrane resulted in significant improvement of all clinical parameters with a mean bone fill of 45.4% and in the control one – 46.2% respectively. This compares well with results obtained in other similar studies using other types of biomaterials for periodontal regeneration: only barrier membrane [12], amlogenins [8], their combination [27], xenogeneic bone grafts [9], calcium phosphate ceramics, and bioglass [22]. According to Camelo et al. [3] in study, histologically confirmed that combination of autogenous bone/DBBM graft and collagen membrane stimulates the bone formation, periodontal ligament, and tooth cement. Oortgiesen et al. [16] reported alkaline phosphatase immobilization more pronounced onto DBBM and collagen membrane combination. Periodontal and bone regeneration was demonstrated in vivo experimental model.

However, in this study, unlike the other, there were evidences of significant gingival recession increasing by approximately 60% within one year after surgery (Table 2). This may be explained by the postoperative soft tissues retraction, although causes of this require further study.

The proposed composition for GTR stimulated periodontal repair/regeneration in principle within significant limits. It is not possible to disagree with findings Susin and Wikesjö [26], effective regeneration in the first requires: sufficient tissues vascularization, minimal invasiveness, biological feasibility, defect morphology features, surgical approach, surgical skills only then bone grafts choice.

Perhaps the biggest failure of GTR is membrane exposure with followed bacterial contamination. However, a barrier

membrane itself can accumulate oral cavity microflora and periodontopathogens [24]. Dóri et al. [7] suggested that the presence of periodontopathogens in the regenerated site may negatively influence the clinical outcomes. Thus, antimicrobial additives have been specifically added to BGCC structure to prevent these phenomena. Zhang et al. [29] reported that bioglass components themselves demonstrate varying degrees of antibacterial properties. Indirectly, the antibacterial activity of the doped silver and copper ceramics was manifested by maintaining GI within achieved limits in the main group at the 12th month (Table 2), unlike in the control group, where it tended to increase ($p < 0.05$). In this study, decline hygienic and PBI indices after surgery did not lead to significant changes in the local recorded Gingival index (Table 2). Which may determine the treated tissues high resistance to bacteria. However, against the background of a tendency for general hygiene of the oral cavity reduction, the hygienic indices determined in the tested sites did not change significantly. Which may indicate a more active hygiene of patients in these sites.

However, significant influence of the proposed glass-ceramic composition on bone mineralization was determined. The CBCT examination confirmed after BGCC appliance the bone pattern resembled a natural one. In the control group some radiocontrast inclusions were identified, indicates incomplete resorption of DBBM. The bone density profile of the restored/regenerated bone was 21.7% higher in the main group than in the control group ($p < 0.05$). These findings are supported in other in vivo studies [11].

Undifferentiated approach to intrabony defects in the site of dental furcation and interdental areas, non-controlled endodontic treatment, limited clinical trial within one year, lack of histological data, small sample of patients can be attributed as limitations in this study.

Conclusions. Within the limits of the study, it can be inferred that generally no significant differences were found either by using BGCC with collagen membrane or DBBM with collagen membrane in the treatment of intrabony defects both clinically and radiographically.

Application BGCC with collagen membrane in treatment intrabony defects leads to significant reduction in probing depth, clinical attachment level gain, and raises bone density profile. Thus, it allows to consider such bioactive glass-ceramic composition as bone substitute material of choice during preoperative plane of surgical treatment for patients with periodontitis. However, further long-term clinical studies with histological evaluation are necessary.

REFERENCES

1. Ausenda F, Rasperini G, Acunzo R, Gorbunkova A, Pagni G. New perspectives in the use of biomaterials for periodontal regeneration. // *Materials (Basel)* 2019; 12: 2197.
2. Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work? // *Periodontol 2000*. 2009; 51: 208-19.
3. Camelo M, Nevins ML, Lynch SE, Schenk RK, Simion M, Nevins M. Periodontal regeneration with an autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. // *Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21: 109-19.
4. Cortellini P, Buti J, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration compared with access flap surgery in human intrabony defects 20-year follow-up of a randomized clinical trial: tooth retention, periodontitis recurrence and costs. // *J Clin Periodontol* 2017; 44: 58-66.
5. Cortellini P, Prato G, Tonetti MS. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. // *J Periodontol* 1995; 66: 261-66.
6. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol.* - 2000. – V.68 (1): 282-307.
7. Döri F, Kristóf K, Gera I, Sculean A, Eick S. Bacterial contamination of ePTFE membranes following regenerative surgery of intrabony defects treated with platelet-rich plasma and natural bone mineral. // *Oral Health Prev Dent* 2019; 2: 1-7.
8. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. // *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003875.
9. Gokhale ST., Dwarakanath CD. The use of a natural osteoconductive porous bone mineral (Bio-Oss™) in infrabony periodontal defects. // *Indian Soc Periodontol* 2012; 16: 247-52.
10. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index systems. // *J Periodontol* 1967; 38: 610-6.
11. Lysenko O, Dubok O, Borysenko A, Shinkaruk O. The biological properties of the silver and copper-doped ceramic. // *J Nanopart Res* 2015; 17: 178-93.
12. Mayfield L, Söderholm G, Hallström H, Kullendorff B, Edwardsson S, Bratthall G, et al. Guided tissue regeneration for the treatment of intraosseous defects using a biabsorbable membrane. A controlled clinical study. // *J Clin Periodontol* 1998; 25: 585-95.
13. Mühlemann HR. Psychological and chemical mediators of gingival health. // *J Prev Dent* 1977; 4: 6-11.
14. Novello S, Debouche A, Philippe M, Naudet F, Jeanne SJ. Clinical application of mesenchymal stem cells in periodontal regeneration: A systematic review and meta-analysis. // *Periodontol Res* 2019. doi: 10.1111/jre.12684.
15. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. // *J Periodontol* 1972; 43: 38.
16. Oortgiesen DA, Plachokova AS, Geenen C, Meijer GJ, Walboomers XF, van den Beucken JJ, et al. Alkaline phosphatase immobilization onto Bio-Gide® and Bio-Oss® for periodontal and bone regeneration. // *J Clin Periodontol* 2012; 39: 546-55.
17. Osnach R, Lysenko O, Palivoda I. Radiographic jaws densitometry for orthodontic tooth movement rate estimation. // *Современная стоматология* 2015; 4: 120-4 (in Ukrainian).
18. Polimeni G, Xirapaidis VX, Wikesjo UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. // *Periodontol 2000* 2006; 41: 30-47.
19. Reynolds JJ, Meikle MC. Mechanisms of connective tissue matrix destruction in periodontitis. // *Periodontol 2000* 1997; 14: 144-57.
20. Santosh Kumar BB, Aruna DR, Gowda VS, Galagali SR, Prashanthi R, Navaneetha H. Clinical and radiographical evaluation of a bioresorbable collagen membrane of fish origin in the treatment of periodontal intrabony defects: a preliminary study. // *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17: 624-30.
21. Scabbia A, Trombelli L. A comparative study on the use of a HA/collagen/chondroitin sulphate biomaterial (Biostite) and a bovine-derived HA xenograft (Bio-Oss) in the treatment of deep intra-osseous defects. // *J Clin Periodontol* 2004; 31: 348-55.
22. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynypas M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: A review. // *Biomater Res* 2017; 21: 9.
23. Shepherd JH, Shepherd DV, Best SM. Substituted hydroxyapatites for bone repair. // *J Mater Sci Mater Med* 2012; 23: 2335-47.
24. Slutzkey S, Kozlovsky A, Artzi Z, Matalon S. Collagen barrier membranes may accelerate bacterial growth in vitro: a potential clinical risk to regenerative procedures. // *Quintessence Int* 2015; 46: 43-50.
25. Song J. A chemical and engineering approach towards «smart» synthetic bone grafts. // *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 325.
26. Susin C, Wikesjö UM. Regenerative periodontal therapy: 30 years of lessons learned and unlearned. // *Periodontol 2000* 2013; 62: 232-42.
27. Tu Y, Needleman I, Chambrone L, Lu HK, Faggion CM Jr. A Bayesian network meta-analysis on comparisons of enamel matrix derivatives, guided tissue regeneration and their combination therapies. // *J Clin Periodontol* 2012; 39: 303-14.
28. Wachtel H, Schenk G, Böhm S, Weng D, Zuhr O, Hürzeler MB. Microsurgical access flap and enamel matrix derivative for the treatment of periodontal intrabony defects: a controlled clinical study. // *J Clin Periodontol* 2003; 30: 496-504.
29. Zhang D, Leppä O, Munukka E, Ylänen H, Viljanen MK, Eerola E, et al. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses. // *J Biomed Mater Res* 2010; 93: 475-83.

SUMMARY

BIOACTIVE GLASS-CERAMIC COMPOSITION IN SURGICAL MANAGEMENT OF PERIODONTAL INTRABONY DEFECTS

Lysenko O., Borysenko A.

O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

It has been earlier proposed a novel graft on basis of bioactive glass-ceramics for infected bony defects, where silver and copper ions are represented as antibacterial agents.

The objective was to investigate clinical and radiological efficacy of the bioactive glass-ceramic composition (BGCC) as bone substitute material for periodontal intrabony defects surgery.

In a group of 47 patients with periodontitis was conducted controlled clinical study of the proposed composition. As a control in 24 patients it has been used deproteinized bovine bone mineral (DBBM) with collagen membrane. Such parameters as pocket probing depth (PPD), clinical attachment level (CAL), gingival recession, the early wound-healing index (EHI), hygienic and gingival indices, radiological bone density were used for evaluation surgical outcomes.

Guided tissue regeneration was carried out in 56 intrabony defects. A year after surgery it has been determined almost the same significant ($p<0.05$) decrease PPD to 53.5% in the BGCC group and to 45.7% in the DBBM group, CAL gain to 30.4% in the BGCC group and to 28.0% in the DBBM group. Intrabony defects were bone filled to 27.5% and to 30.1% respectively with no significant differences for comparison groups. However, it was noted the advantage of significant increasing bone density in treated sites with BGCC ($p<0.05$). It also has shown a tendency to decrease discomfort for patients and to improve wound healing in postsurgical period according to the EHI in the same group.

The using of BGCC with collagen membrane leads to significant reduction in probing depth, clinical attachment level gain, raises bone density profile. However, further long-term clinical studies with histological evaluation are necessary.

Keywords: modified bioglass ceramics, periodontal regeneration, periodontitis, intrabony defects.

РЕЗЮМЕ

БИОАКТИВНАЯ СТЕКЛОКЕРАМИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ВНУТРИКОСТНЫХ КАРМАНОВ

Лысенко А.С., Борисенко А.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Ранее при инфицированных дефектах использовали новый костнопластический материал на основе биоактивной стеклокерамики, где в роли бактерицидных агентов выступали ионы серебра и меди.

Цель исследования - определение клинико-рентгенологической эффективности применения стеклокерамической композиции в качестве костно-замещающего материала в хирургическом лечении внутрикостных пародонтальных карманов.

В группе из 47 пациентов с генерализованным пародонитом проведено контролируемое клиническое исследование предложенной композиции. В качестве контроля использовалась бычья депротенинизированная кость (БДК) с коллагеновой мембраной 24 пациентов. Такие параметры как глубина пародонтальных карманов (ГПК), уровень клинического прикрепления (УКП), уровень рецессии десны, индекс раннего заживления раны (ИРЗР), гигиенические и гингивальные индексы, рентгенологическая плотность кости использованы для оценки результатов хирургического лечения.

Направленная тканевая регенерация выполнена в области 56 внутрикостных карманов. Спустя год после хирургического лечения определенно существенное ($p<0,05$) понижение ГПК на 53,5% в группе со стеклокерамической композицией (СКК) и на 45,7% в группе с БДК, повышение УКП на 30,4% в группе с СКК и на 28,0% в группе с БДК. Внутрикостные пародонтальные карманы заполнялись костной тканью на 27,5% и на 30,1%, соответственно, без существенного различия между группами сравнения. Однако, отмечено преимущество в значительном увеличении плотности кости в участках, пролеченных с помощью СКК ($p<0,05$). В этой же группе отмечена тенденция к пониже-

нию уровня дискомфорта у пациентов и улучшению показателей заживления послеоперационных ран согласно ИРЗР.

Использование СКК в сочетании с коллагеновой мембраной ведет к существенной редукации глубины карманов, повышению уровня клинического прикрепления, нарастанию профиля плотности костной ткани. Однако, необходимо проведение долгосрочных клинических исследований с гистологическим подтверждением.

რეზიუმე

ბიოაქტიური მინაკერამიკის კომპოზიცია პარადონტალური ძვალშიდა ჯიბაკების ქირურგიულ კორექციაში

ა.ლისენკო, ა.ბორისენკო

ა.ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

ინფიცირებული დეფექტების შემთხვევაში ადრე შემოთავაზებული იყო ახალი ძვალპლასტიკური მასალა, დამზადებული ბიოაქტიური მინაკერამიკის საფუძველზე, სადაც ბაქტერიოციდური აგენტების როლს ასრულებდნენ ვერცხლის და სპილენძის იონები.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვალშიდა ჯიბაკების ქირურგიული მკურნალობის დროს მინაკერამიკული კომპოზიციის ძვლის შემცველი მასალად გამოყენების კლინიკო-რენტგენოლოგიური ეფექტურობის შეფასება.

გენერალიზური პარადონტიტი დაავადებულ 47 პაციენტს ჩაუტარდა შემოთავაზებული კომპოზიციით მკურნალობის საკონტროლო-კლინიკური კვლევა. საკონტროლო მასალის სახით გამოყენებული იყო ხარის დებორტინიზირებული ძვალი (ხდმ) კოლაგენური მემბრანით (=24). ქირურგიული შედეგების შესაფასებლად გამოყენებული იყო შემდეგი პარამეტრები: პაროდონტული ჯიბაკების სიღრმე (პჯს), კლინიკური მიმაგრების დონე (კმდ), ღრძილების რეცესიის დონე, ჭრილობის ადრეული შეხორცების ინდექსი (ჭაში), პიგიენური და გინგივალური ინდექსები, ძვლის რენტგენოლოგიური სიმკვრივე.

მიმართული ქსოვილური რეგენერაცია შესრულდა 56 ძვალშიდა ჯიბაკების არეში. ქირურგიული მკურნალობიდან ერთი წლის შემდეგ განისაზღვრა ჯგუფში პჯს არსებითი დაქვეითება 53,5%-ით ($p<0,05$) მინაკერამიკულ ჯგუფში და 45,7%-ით საკონტროლო ჯგუფში, კმდ მომატება 30,4%-ით მინაკერამიკულ ჯგუფში და 28,0% - საკონტროლო ჯგუფში. შიდაძვლის პაროდონტული ჯიბაკები ივსებოდა ძვლის ქსოვილისგან 27,5%-ით და 30,1%-ით, შესაბამისად, უმნიშვნელო განსხვავებით. მინაკერამიკის მასალით მკურნალობის ჯგუფში ძვლის სიმკვრივე გაცილებით უფრო მეტი იყო, აღინიშნა ნაკლები დისკომფორტი და ჭაში-ის უფრო მაღალი მაჩვენებელი, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში.

კოლაგენურ მემბრანასთან შერწყმული მინაკერამიკული კომპოზიციის გამოყენება უზრუნველყოფს ჯიბაკების სიღრმის არსებით რედაქციას, კლინიკური მიმაგრების დონის ზრდას, ძვლის ქსოვილის პროფილის სიმკვრივის გამუჯობესებას. ავტორების აზრით, აუცილებელია კლინიკური კვლევების გაგრძელება ჰისტოლოგიური დადასტურებით.

A STUDY OF THE PREVALENCE OF NON-CARIOUS DENTAL LESIONS RELATED TO PRODUCTION FACTORS IN RESIDENTS OF THE CITY OF PENZA

¹Sevbitov A., ²Emelina G., ¹Kuznetsova M., ¹Dorofeev A., ¹Emelina E.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow,

²Penza State University, Department of Dentistry, Penza, Russia

Non-cariou lesions of the teeth - a summing term that combines a large group of diseases (and injuries) of hard tooth tissues (enamel, dentin, cement), which have their various clinical manifestations, the occurrence and development of which is not directly related to the microbial factor, in contrast to carious lesions.

According to the results of numerous epidemiological studies of domestic and foreign authors, the main cause of early tooth loss in the population remains dental caries and periodontal tissue disease.

Modern health care has the main problem in that it needs socially-oriented assistance to different groups of the population today, taking into account modern lifestyle patterns that take into account certain economic problems of the population [15,23].

All these diseases can be manifested by spotting, expressed to varying degrees on permanent and temporary teeth, which sometimes complicates the differential diagnosis with the initial stages of caries.

Unlike caries, spotting is manifested on the vestibular surface of the teeth while maintaining a shiny outer layer of enamel. Caries primarily affects the cervical areas and fissures of the chewing surface, that is, those areas of tooth enamel that contain less calcium and are less caries resistant [1,25].

Non-cariou lesions of enamel in the form of spotting and hypoplasia are genetic or congenital in nature, being a malformation of tooth enamel.

Non-cariou lesions of tooth enamel, which are congenital in nature, form in the antenatal period. Of great importance in the biosynthesis of normal enamel and its preservation is the physiological course of pregnancy.

A factor contributing to the occurrence of enamel hypoplasia in children is a heart defect in the mother, as a result of which fetal hypoxia during pregnancy disrupts the development of teeth in the child. The presence of infectious diseases in the mother, pregnancy complications in the form of nephropathy and anemia should also be considered risk factors in the development of hypoplasia of temporary teeth. In addition, the author notes that the premature birth of a child with low body weight also contributes to the disruption of the development and mineralization of temporary teeth. The number of teeth with hypoplasia depends on the severity of prematurity, as well as on the health status of children during the neonatal period in infancy [5,25].

When studying risk factors for the development of hypoplasia of hard tissues of teeth, notes that the most common are toxico-sis (57.1 %) and acute infectious diseases of the mother during pregnancy (40.6%), early artificial feeding of children (43.3%), diseases of the baby in the chest (37.5%).

The influence of these factors leads to a disruption of metabolic processes in the ameloblasts of developing teeth, as a result of which calcium-binding protein is not synthesized with a subsequent defect in the enamel remineralization.

Clinical forms of dental hypoplasia can remain stable or progress. So, in the presence of cariogenic factors, a defect of carious origin is formed at the site of the altered tissues.

So, note that caries in children at an early age occurs mainly in places of malformed tooth tissues, in places of hypoplasia.

A differential diagnosis of enamel developmental abnormalities should be carried out with various forms of tooth fluorosis, which is also manifested by various spotting of white, yellowish or brown color on several or all teeth [2].

Fluorosis is an endemic disease resulting from an increased fluoride content in drinking water. The exact mechanism of fluorosis is not yet fully understood. It is believed that with fluorosis, the fluoride content in saliva and on the surface of enamel increases. This leads to a decrease in the activity of a number of enzymes in saliva, in particular, alkaline phosphatase and leads to an increase in the permeability of enamel and dentin. As a result, the function of ameloblasts is disrupted, which leads to improper formation of enamel [12].

It was shown that the prevalence of fluorosis directly depends on the fluoride content in drinking water: at a fluoride concentration of 0.8-1.0 mg.

Material and methods. This work was done at Sechenov University with supported by the "Russian Academic Excellence Project 5-100".

The study representatively included 350 patients from among adult residents of the city of Penza and the Penza region aged 20 to 60 years (170 men, 180 women) of the main professional groups in the region (working in enterprises of heavy and medium-sized engineering, in the forestry industry, employed in rural household). The formation of the statistical population was carried out through selective observation [9].

At the stage of the study, the following features were studied: features of the dental morbidity of the population of the region (caries, non-cariou diseases, the structure of the DMF-index, the state of oral hygiene, the incidence of periodontal pathology), the influence of regional professional factors on it. For this, a clinical examination of 291 patients was carried out, divided into 3 groups according to regional professional characteristics (working in the machine-building industry - 105 people, working in the wood processing industry - 87 people, employed in agriculture - 99 people). All groups of patients coincided in the main demographic indicators (gender, age). The dental health status of the population was evaluated according to a standard method using generally accepted indices. The study was conducted on the basis of dental institutions of the municipal and departmental forms of ownership serving the adult able-bodied population of the city of Penza and the Penza region [17]. The dental institutions of the Penza region included in the study are typical healthcare institutions providing dental care to the attached population. According to their main indicators (territory of population attachment, number of people served, the volume of dental care provided, its qualitative and quantitative indicators) they are at the average citywide level, which allows their performance and results to be extrapolated to other dental institutions in the Penza region [10].

The analysis of information was carried out through clinical observation, sociological analysis and questionnaires of interest to patients, assessing the quality and effectiveness of the medical and preventive care provided [3].

The prevalence and structure of dental morbidity according to the appealability was studied using the "Outpatient Dental

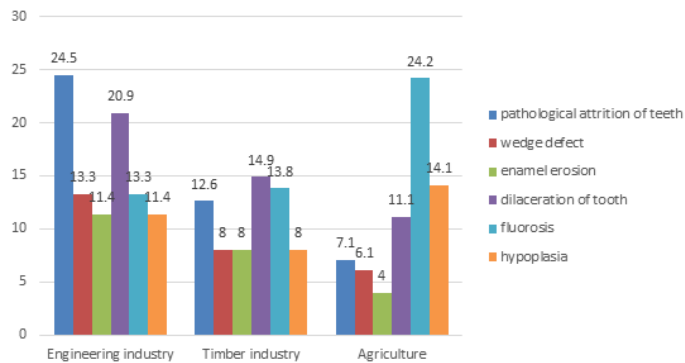


Fig. The prevalence of non-carious dental diseases in various professional groups of respondents in the Penza region (%)

Table 1. The prevalence of non-carious dental lesions in the examined groups of respondents (abs.,%)

Types of pathology	Engineering industry	Timber industry	Agriculture
Pathological abrasion	26 (24,5%)	11 (12,6%)	7 (7,1%)
Wedge defect	14 (13,3%)	7 (8,0%)	6 (6,1%)
Enamel erosion	12 (11,4%)	7 (8,0%)	4 (4,0%)
Dilaceration of tooth	22 (20,9%)	13 (14,9%)	11 (11,1%)
Fluorosis	14 (13,3%)	12 (13,8%)	24 (24,2%)
Hypoplasia	12 (11,4%)	7 (8,0%)	14 (14,1%)
Total	105	87	99

Patient Maps". In order to standardize the dental incidence of dental caries, carious lesions were detected visually. The intensity of dental caries was evaluated by the value of the

DMF- index and prevalence was expressed as a percentage according to the method recommended by WHO [6].

Results and their discussions. The indigenous people of the Penza region (represented in the group of the rural population almost completely, without a share of non-indigenous population) had an enamel erosion rate of 4.0%, pathological attrition of teeth 7.1%, and a wedge defect Not Otherwise Specified (NOS) 6.1%. The occurrence of multiple dilaceration of teeth was slightly higher - 11.1%. Noteworthy is the high incidence of non-carious dental diseases that occur before eruption (the incidence of dental hypoplasia was 14.1%, tooth fluorosis 24.2%) - the region is endemic for fluorosis (Fig.).

Interesting differences in the structure of the incidence of major non-carious dental diseases are provided by the analysis of these diseases among respondents from the main professional groups of the region's population - workers in the machine-building and wood-processing industries (Table 1). Patients from the number of workers in the engineering industry noted a high incidence of pathological attrition of teeth (24.5%, and among workers in the woodworking industry - 12.6%, 2 times lower), as well as a high incidence of a wedge defect NOS (13.3%), enamel erosion (11.4%) and multiple dilaceration of teeth (20.9%) - all this was 2-2.5 times higher compared to similar indicators in patients from the rural population [16].

However, the prevalence of fluorosis and tooth hypoplasia was almost the same as in the rural population - 13.3% and 11.4% (even the frequency of occurrence of fluorosis was slightly lower, which indicates a greater share of the non-indigenous population of the region in the group of workers in the engineering industry). Patients from the number of workers in the woodworking industry also noted a high frequency of many non-carious diseases of the teeth, but lower than among workers in the engineering industry: in particular, the incidence of

pathological attrition of teeth was 12.6%, a wedge defect NOS was 8.0%, and enamel erosion was 8.0%, multiple dilaceration of teeth - 14.9%. High prevalence rates of fluorosis (13.8%) and dental hypoplasia (8.0%) were noted [7].

We analyzed the differences in the prevalence of non-carious tooth pathology among respondents depending on the influence of production factors in the Penza region. So, among people from the timber processing industry, and especially among workers in the machine-building industry, high levels of pathological abrasion were observed, 2-2.5 times higher than those of the rural population (24.5%, 12.6% versus 7.1%) Persons from among the workers in the machine-building and timber processing industries also had a high frequency of wedge defect NOS (13.3% and 8.0% versus 6.1%). It should be noted that among persons from among the workers in the machine-building industry, a significant frequency of dilaceration of teeth was noted (20.9% versus 14.9% for workers in the wood processing industry and 11.1% for people employed in agriculture). A slightly smaller, but still significant difference in the frequency of enamel erosion was noted among people from among the workers in the machine-building and timber processing sectors 11.4% and 8.0%, respectively, against 4.0% among people employed in agriculture). Note that the Penza region is a region endemic for fluorosis, therefore, in all groups of respondents, we noted a high frequency of dental fluorosis, regardless of the professional factor (13.3% and 13.8% among workers in the machine-building and timber processing industries, 24.2% from persons employed in agriculture). Such differences are probably due, probably, to the fact that local residents of the region are predominantly employed in agriculture, while people from among industrial workers have a more or less significant proportion of newcomers from other regions. Nevertheless, the prevalence of dental fluorosis in these groups of respondents is quite high [14].

The frequency of tooth hypoplasia also showed high values, but slightly less than tooth fluorosis: 11.4% among workers in the machine-building industry, 8.0% among workers in the

wood processing industry, 14.1% among people employed in agriculture.

In general, to summarize the foregoing, we note that among people from the engineering industry, the leading value in the frequency of non-carious pathology is pathological abrasion (24.5%) and multiple dilaceration of teeth (20.9%), a wedge defect NOS and fluorosis were somewhat less common teeth (13.3% each), even less often - enamel erosion and tooth hypoplasia (11.4% each). Persons from the timber processing industry most often had multiple dilaceration of teeth (14.9%) and tooth fluorosis (13.8%), less often pathological attrition of teeth (12.6%), a wedge-shaped defect, enamel erosion, tooth hypoplasia (8.0% each). People employed in agriculture, most often due to non-carious pathology, had fluorosis (in 24.2% of respondents in this group) and dental hypoplasia of 914.1%), rarely - multiple dilaceration of teeth (11.1%), and less often - pathological attrition of teeth (7.1%), wedge defect NOS (6.1%), enamel erosion (4.0%). In other words, work in the engineering industry of the Penza region is accompanied by the highest frequency of development of certain types of non-carious pathology - the frequency of pathological attrition of teeth was 2 times higher than that of workers in the woodworking industry and almost 4 times higher than that of people working in rural areas the farm. The frequency of wedge defect NOS and enamel erosion was also 1.5 times higher than that of workers in the wood processing industry and 2 times higher than that of people employed in agriculture. On the other hand, the respondents employed in agriculture had a higher incidence of fluorosis and tooth hypoplasia, which is associated with a higher share of the indigenous population and a smaller share of the newcomer population. The leading frequency among different types of non-carious pathology in the groups of workers in the engineering and woodworking industries is occupied by abnormal tooth abrasion, a wedge defect NOS and multiple dilaceration of teeth, which proves the influence of the production factor. It should also be noted that the region is endemic for fluorosis, which leads to a high incidence of hypoplasia and tooth fluorosis in these groups of respondents [18].

In general, patients - residents of the Penza region, have a high prevalence of non-carious dental diseases that occur after eruption (pathological abrasion, wedge-shaped defect, enamel erosion, multiple dilaceration of tooth) in the groups of respondents distributed by major occupational groups, which, obviously, associated with the influence of a professional factor. However, a feature of non-carious pathology in the examined patients is the high incidence of non-carious dental diseases that occur before eruption (fluorosis and hypoplasia), since the region is endemic to fluorosis [4].

Indirectly confirm this information, the established correlation indicators of the relationship between the incidence of non-carious diseases and the length of service of patients (Table 2). High rates of direct strong connection with the work experience in groups of patients from the number of people working in the machine-building and timber processing sectors of the incidence rate of diseases such as pathological abrasion ($r=0.76$ and $r=0.70$), a wedge defect NOS ($r=0.68$ and $r=0.64$), multiple dilaceration of tooth ($r=0.79$ and $r=0.76$), to a slightly lesser extent - erosion of enamel ($r=0.61$ and $r=0.55$). It is significant that for a group of patients among those employed in agriculture, such dependencies are uncharacteristic, which proves the role of the influence of the professional factor in their development (in this group of patients, the correlation for pathological abrasion was $r=0.37$, for a wedge defect NOS $r=0.30$, for enamel erosion $r=0.18$, for multiple dilaceration of teeth $r=0.16$). For non-carious diseases that occur before teething, dependence on the length of service for patients has not been established for all professional groups (for fluorosis and hypoplasia, respectively: for workers in the machine-building industry $r=0.16$ and $r=0.17$, respectively, for workers in the wood-processing industry $r=0.15$ and $r=0.11$, for patients employed in agriculture - $r=0.09$ and $r=0.07$, respectively) [19].

An analysis of the correlation coefficients of the dependence of the frequency of occurrence of the aforementioned dental pathology on the experience of working in different groups of respondents made it possible to establish the dependence of the development of this pathology on the impact of professional factors. Thus, high correlation strength indicators were noted in groups of workers in the machine-building and timber processing industries with regard to pathological attrition of teeth (0.76 and 0.70 points) and a wedge defect NOS (0.68 and 0.64 points); almost 2 times less were these indicators for people employed in agriculture (0.37 and 0.30 points). Also, high values of the relationship with the length of service were demonstrated among respondents employed in the machine-building and timber processing industries, diseases such as enamel erosion (0.61 and 0.55 points) and multiple dilaceration of teeth (0.79 and 0.76 points). Persons employed in agriculture showed significantly lower values (0.18 and 0.16 points, respectively). It should be noted that diseases such as fluorosis and hypoplasia of the teeth did not demonstrate the influence of work experience on the frequency of occurrence: correlation coefficients for people employed in machine-building and timber processing industries were 0.16 points and 0.17 points, respectively; 0.15 points and 0.11 points. For almost all non-carious diseases, low correlation coefficients from the length of service for people employed in agriculture were noted [20].

Table 2. The dependence of the incidence of non-carious tooth lesions in the examined groups of respondents on the length of service (Pearson correlation coefficients)

Types of pathology	Engineering industry	Timber processing industry	Agriculture
Pathological abrasion	0,76	0,70	0,37
Wedge defect	0,68	0,64	0,30
Enamel erosion	0,61	0,55	0,18
Dilaceration of tooth	0,79	0,76	0,16
Fluorosis	0,16	0,15	0,09
Hypoplasia	0,17	0,11	0,07

Table 3. Dependence of the frequency of development of non-carious tooth lesions in the examined groups of respondents on age (values of the Pearson correlation coefficient)

Types of pathology	Engineering industry	Timber industry	Agriculture
Pathological abrasion	0,78	0,50	0,58
Wedge-shaped tooth defect	0,71	0,44	0,55
Enamel erosion	0,58	0,18	0,22
Dilaceration of tooth	0,84	0,75	0,56
Tooth fluorosis	0,16	0,14	0,16
Enamel Hypoplasia	0,14	0,12	0,10

Thus, the analysis of the peculiarities of the incidence of non-carious pathology among the inhabitants of the Penza region showed the following. The region is endemic for fluorosis, in connection with which there are high rates of prevalence of fluorosis and dental hypoplasia [8]. At the same time, the respondents working in the machine-building and wood-processing industries have a slightly lower prevalence, which is associated with large shares of the newcomer population (persons born and raised in other regions). At the same time, the influence of production factors on the incidence of various types of non-carious tooth pathology among respondents working in the engineering and timber processing industries of the Penza region was established. This mainly concerned non-carious diseases that occur after teething - pathological abrasion, wedge-shaped defect, multiple dilaceration of teeth [11,21].

With age (Table 3), the prevalence of pathological abrasion of teeth and a wedge defect NOS (especially among people from the engineering industry), as well as enamel erosion and dilaceration of teeth, increased in patients of the studied professional groups. The prevalence of multiple dilaceration of teeth significantly increased with age among timber processing workers. Pathological tooth abrasion, a wedge-shaped defect, as well as multiple dilaceration of teeth increased with age in people employed in agriculture (but to a lesser extent). We note that there is practically no correlation with age in all occupational groups for such non-carious diseases as fluorosis and dental hypoplasia [20,21].

In the Penza region, there is also a high prevalence of non-carious dental diseases that occur after eruption (pathological abrasion, wedge-shaped defect, enamel erosion, multiple dilaceration of tooth), especially among workers at heavy and medium-sized machine-building enterprises. In addition, the examined patients showed a high incidence of non-carious dental diseases that occur before eruption (fluorosis and hypoplasia), since the region is endemic for fluorosis.

The indicators of direct strong connection with the work experience in groups of patients from the number of people working in the machine-building and timber processing sectors of the incidence rate of diseases such as pathological abrasion ($r=0.76$ and $r=0.70$), a wedge defect NOS ($r=0.68$ and $r=0.64$), multiple dilaceration of tooth ($r=0.79$ and $r=0.76$), to a slightly lesser extent - erosion of enamel ($r=0.61$ and $r=0.55$). For patients from among those employed in agriculture, such dependencies are uncharacteristic (for pathological abrasion was $r=0.37$, for a wedge defect NOS $r=0.30$, for enamel erosion $r=0.18$, for multiple dilaceration of teeth $r=0.16$). For non-carious diseases that occur before teething, dependence on the length of service for patients has not been established for all professional groups (for fluorosis and hypoplasia, respectively: for workers in the machine-building industry $r=0.16$ and $r=0.17$, respectively, for workers in the wood-processing industry $r=0.15$ and $r=0.11$, for patients

employed in agriculture - $r=0.09$ and $r=0.07$, respectively).

Similar results were expressed by individual authors regarding other professions, however, taking into account the regional factor, we expressed them for the first time.

With age, the prevalence of pathological abrasion of teeth and a wedge defect NOS (especially among people from the engineering industry), as well as enamel erosion and dilaceration of teeth, increased in patients of the studied professional groups. The prevalence of multiple dilaceration of teeth significantly increased with age among timber processing workers. Pathological tooth abrasion, a wedge-shaped defect, as well as multiple dilaceration of teeth increased with age in people employed in agriculture (but to a lesser extent) [13,23].

Conclusions. An analysis of the correlation coefficients of the dependence of the frequency of occurrence of the aforementioned dental pathology on the experience of working in different groups of respondents made it possible to establish the dependence of the development of this pathology on the impact of professional factors. Thus, high correlation strength indicators were noted in groups of workers in the machine-building and timber processing industries with regard to pathological attrition of teeth (0.76 and 0.70 points) and a wedge defect NOS (0.68 and 0.64 points); almost 2 times less were these indicators for people employed in agriculture (0.37 and 0.30 points). Also, high values of the relationship with the length of service were demonstrated among respondents employed in the machine-building and timber processing industries, diseases such as enamel erosion (0.61 and 0.55 points) and multiple dilaceration of teeth (0.79 and 0.76 points). Persons employed in agriculture showed significantly lower values (0.18 and 0.16 points, respectively). It should be noted that diseases such as fluorosis and hypoplasia of the teeth did not demonstrate the influence of work experience on the frequency of occurrence: correlation coefficients for people employed in machine-building and timber processing industries were 0.16 points and 0.17 points, respectively; 0.15 points and 0.11 points. For almost all non-carious diseases, low correlation coefficients from the length of service for people employed in agriculture were noted.

REFERENCES

1. Alvarez-Arenal A, Alvarez-Menendez L, Gonzalez-Gonzalez I, Alvarez-Riesgo JA, Brizuela-Velasco A, deLlanos-Lanchares H. Non-carious cervical lesions and risk factors: A case-control study. *J Oral Rehabil.* 2019 Jan;46(1):65-75.
2. Anhesini BH, Landmayer K, Nahsan FPS, Pereira JC, Honorio HM, Francisconi-Dos-Rios LF. Composite vs. ionomer vs. mixed restoration of wedge-shaped dental cervical lesions: Marginal quality relative to eccentric occlusal loading. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019 Mar;91:309-314.

3. Anhesini BH, Landmayer K, Nahsan FPS, Pereira JC, Honório HM, Francisconi-Dos-Rios LF. Composite vs. ionomer vs. mixed restoration of wedge-shaped dental cervical lesions: Marginal quality relative to eccentric occlusal loading. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019 Mar;91:309-314.

4. Celik EU, Tunac AT, Yilmaz F. Three-year clinical evaluation of high-viscosity glass ionomer restorations in non-carious cervical lesions: a randomised controlled split-mouth clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2019 Mar;23(3):1473-1480.

5. Dursun E, Güncü GN, Dursun CK, Kiremitçi A, Karabulut E, Akalın FA. Nanofilled and conventional resin-modified glass ionomer fillings combined with connective tissue grafts for treatment of gingival recessions with non-carious cervical lesions. *J Oral Sci.* 2018 Sep 23;60(3):344-351.

6. Emelina, G.V., Suvorova, M.N., Gerashchenko, S.M., Gerasimova, T.V., Emelina, E.S. Comparative analysis of dental morbidity as a basis of people's demand for dental services. 2018. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 10(4), p. 798-799.

7. Emelina, G.V., Suvorova, M.N., Gerashchenko, S.M., Gerasimova, T.V., Emelina, E.S. / Comparative analysis of dental morbidity as a basis of people's demand for dental services // 2018 *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10 (4), p. 798-799.

8. Ergesheva EV, Davidyants AA, Dorofeev AE, Sevbitova MA, Timoshina MD. Evaluation of effectiveness of an alternative method in complex treatment of diseases of endodont. *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2018. T. 12. № S3. P. 933-936.

9. Fei X, Wang Z, Zhong W, Li Y, Miao Y, Zhang L, Jiang Y. Fracture resistance and stress distribution of repairing endodontically treated maxillary first premolars with severe non-carious cervical lesions. *Dent Mater J.* 2018 Sep 30;37(5):789-797.

10. Fei X, Wang Z, Zhong W, Li Y, Miao Y, Zhang L, Jiang Y. Fracture resistance and stress distribution of repairing endodontically treated maxillary first premolars with severe non-carious cervical lesions. *Dent Mater J.* 2018 Sep 30;37(5):789-797.

11. Femiano F, Grassia V, Femiano R, Vitale M, Nucci L, Sorice R, Di Francesco F, De Marco G, Lanza A. Decision-making process as guide to the management of non-carious cervical lesions with and without painful symptomatology. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2019 Jul-Aug;33(4):1013-1018. Review.

12. Haralur SB, Alqahtani AS, AlMazni MS, Alqahtani MK. Association of Non-Carious Cervical Lesions with Oral Hygiene Habits and Dynamic Occlusal Parameters. *Diagnostics (Basel).* 2019 Apr 12;9(2). pii: E43.

13. Kevorkian C.G. Role of voluntarism and nongovernmental organizations in internationalizing rehabilitation medicine // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 1995.-№74.-P. 460-463

14. Mironov SN, Danshina SD, Timoshina MD, Sevbitova MA, Kiselman NS. Features of dental status in ballet dancers. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019. T. 6. № 1. P. 1-4.

15. Platonova VV, Sevbitov AV, Shakaryants AA, Dorofeev AE. The experimental clinical substantiation of treatment of patients with odontogenic phlegmon of maxillofacial area using delargin in complex therapy. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2018; 63(5): 293-296.

16. Sevbitov AV, Pavlov AA, Pustokhina IG, Kamenskov PE, Gerasimova TV, Vasilev YuL. Experience in use of local anesthesia simulators. *International Dental Journal* 2017; 67(1): 78.

17. Sia CF, Levey C. HEMA-free or HEMA-containing adhesive systems for non-carious cervical lesions. *Evid Based Dent.* 2018;19(4):114-115.

18. Sia CF, Levey C. HEMA-free or HEMA-containing adhesive systems for non-carious cervical lesions. *Evid Based Dent.* 2018 Dec;19(4):114-115.

19. Timoshin AV, Dorofeev AE, Davidyants AA, Ershov KA, Pustokhina IG, Danshina SD. Features of the dental status of patients taking narcotic smoking mixtures. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018; 5(9): 9114-9117.

20. Timoshin AV, Sevbitov AV, Ergesheva EV, Mironov SN, Kozhemov SI, Pustokhina IG, Danshina SD. Experience in the use of collagen phytobates in the treatment of gingivitis. 2019. *Opcion.* 35(Special Issue 21), P. 582-598.

21. Tkachenko IM, Brailko NN, Kovalenko VV, Nazarenko ZI, Sheshukova OV. Morphological study of enamel and dentin teeth with carious process and non-carious lesions. *Wiad Lek.* 2018;71(5):1002-1005.

22. Turssi CP, Binsaleh F, Lippert F, Bottino MC, Eckert GJ, Moser EAS, Hara AT. Interplay between toothbrush stiffness and dentifrice abrasivity on the development of non-carious cervical lesions. *Clin Oral Investig.* 2019;23(9):3551-3556.

23. Turssi CP, Kelly AB, Hara AT. Toothbrush bristle configuration and brushing load: Effect on the development of simulated non-carious cervical lesions. *J Dent.* 2019 Jul;86:75-80.

SUMMARY

A STUDY OF THE PREVALENCE OF NON-CARIOUS DENTAL LESIONS RELATED TO PRODUCTION FACTORS IN RESIDENTS OF THE CITY OF PENZA

¹Sevbitov A., ²Emelina G., ¹Kuznetsova M., ¹Dorofeev A., ¹Emelina E.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, ²Penza State University, Department of Dentistry, Penza, Russia

The aim of the study was to study the current problems of non-carious dental lesions in residents of Penza, depending on the influence of production factors. In the structure of non-carious lesions, there is a large group of diseases (and injuries) of the hard tissues of the teeth (enamel, dentin, cement), which have their various clinical manifestations, the occurrence and development of which is not directly related to the microbial factor, unlike carious lesions. Such diseases are enamel and dentin hypoplasia, fluorosis, wedge-shaped defect, etc. All these diseases can be manifested by spotting, expressed to varying degrees on permanent and temporary teeth, which sometimes complicates the differential diagnosis with the initial stages and causes a significant aesthetic defect. Thus, the identification and treatment of non-carious lesions in practical dentistry is undoubtedly an urgent task.

The team of authors conducted a dental examination of 350 patients from among adult residents of Penza and the Penza region aged from 20 to 60 years of the main professional groups of the region (working at enterprises of heavy and medium machinery, in the timber processing industry, engaged in agriculture).

As a result of the study it was revealed that the Penza region is endemic for fluorosis, in connection with which there are high prevalence rates of fluorosis and hypoplasia of teeth. At the same time, respondents working in the machine-building and timber processing industries have a slightly lower preva-

lence, which is associated with large proportions of the foreign population (persons born and raised in other regions). At the same time, the influence of production factors on the incidence of different types of non-carious dental pathology in respondents working in the machine-building and timber processing industries of the Penza region was established. This mainly concerned non-carious diseases that occur after teething-pathological abrasion of teeth, wedge-shaped defect, multiple cracks of enamel.

Keywords: non-carious lesions; prevalence; intensity; fluoride concentration.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕКАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЗУБОВ У ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ПЕНЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ

¹Севбитов А.В., ²Емелина Г.В., ¹Кузнецова М.Ю.,
¹Дорофеев А.Е., ¹Емелина Е.С.

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва; ²Пензенский государственный университет, кафедра стоматологии, Пенза, Россия

Целью исследования явилось определение современных проблем некариозных поражений зубов у жителей города Пенза в зависимости от влияния производственных факторов. В структуре некариозных поражений различают большую группу заболеваний (повреждений) твёрдых тканей зубов (эмаль, дентин, цемент), имеющих различные клинические проявления, возникновение и развитие которых, в отличие от кариозного поражения, не связано с микробным фактором. Такими заболеваниями являются гипоплазия эмали и дентина, флюороз, клиновидный дефект. Все эти заболевания могут проявляться пятнистостью, выраженной в различной степени на постоянных и временных зубах, что иногда затрудняет дифференциальную диагностику с начальными стадиями и является значительным эстетическим дефектом. Выявление и лечение некариозных поражений в практической стоматологии несомненно является актуальной задачей.

Проведено стоматологическое обследование 350 взрослых пациентов (20-60 лет), проживающих в г. Пенза и Пензенской области, представляющих профессиональные группы региона (рабочие предприятий тяжёлого и среднего машиностроения, лесоперерабатывающей промышленности и сельского хозяйства).

В результате проведенного исследования выявлено, что Пензенский регион является эндемичным по флюорозу, в связи с чем отмечаются высокие показатели распространённости флюороза и гипоплазии зубов. При этом у респондентов, работающих в машиностроительной и лесоперерабатывающей отраслях, отмечена несколько меньшая их распространённость, что связано с большими долями пришлового населения (лица, родившиеся и выросшие в других регионах). Установлено влияние производственных факторов на заболеваемость различными видами некариозной патологии зубов у рабочих машиностроительной и лесоперерабатывающей отраслей Пензенского региона - некариоз-

ные заболевания, возникающих после прорезывания зубов: патологическая стираемость зубов, клиновидный дефект, множественные трещины эмали.

რეზიუმე

კბილების არაკარიესული დაზიანების გავრცელება ქალაქ პენზის მოსახლეობაში საწარმოო ფაქტორების ზემოქმედების პირობებში

¹ა.სევიტოვი, ²გ.ემელინა, ¹მ.კუზნეცოვა, ¹ა.დოროფეევ,
¹ე.ემელინა

¹მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მოსკოვი; ²პენზის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სტომატოლოგიის კათედრა, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილების არაკარიესული დაზიანებების თანამედროვე პრობლემების შესწავლა ქალაქ პენზის მოსახლეობაში საწარმოო ფაქტორების ზემოქმედების გათვალისწინებით.

არაკარიესულ დაზიანებათა სტრუქტურაში არჩევენ კბილის მაგარი ქსოვილების (მინანქარი, დენტინი, ცემენტი) დაავადებათა (დაზიანებათა) დიდ ჯგუფს სხვადასხვაგვარი კლინიკური გამოვლინებით, რომელთა აღმოცენება და განვითარება, კარიესული დაზიანებებისაგან განსხვავებით, არ არის უშუალოდ დაკავშირებული მიკრობულ ფაქტორთან. ასეთ დაავადებებს წარმოადგენს მინანქრისა და დენტინის ჰიპოპლაზია, ფლუოროზი, სოლისებური დეფექტი. ყველა ეს დაავადება შეიძლება გამოვლინდეს სხვადასხვა ხარისხის ლაქების გაჩენით ძირითად და მოსაცვლელ კბილებზე, რაც ზოგჯერ ართულებს დიაგნოსტიკას და განაპირობებს მნიშვნელოვან ესთეტიკურ დეფექტს. ამდენად, არაკარიესული დაზიანების აღმოცენება და მკურნალობა უეჭველად წარმოადგენს აქტუალურ ამოცანას პრაქტიკულ სტომატოლოგიაში.

ჩატარდა 20-60 წლის ასაკის 350 პაციენტის სტომატოლოგიური გამოკვლევა (ქალაქ პენზის და პენზის ოლქის მოსახლეობიდან და რეგიონის ძირითადი პროფესიული ჯგუფებიდან (მძიმე და საშუალო მანქანათმშენებლობის, ხე-ტყის გადამამუშავებელ მრეწველობის, სოფლის მეურნეობის მუშალები).

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ პენზის რეგიონი ენდემურია ფლუოროზის მხრივ, რის გამოც აქ აღინიშნება ფლუოროზის და კბილების ჰიპოპლაზიის გავრცელების მაღალი მაჩვენებლები. ამასთან, მანქანათმშენებლობასა და ხე-ტყის გადამამუშავებელ მრეწველობაში მომუშავეთა შორის მათი გავრცელება რამდენადმე ნაკლებია, რაც დაკავშირებულია ამ კატეგორიაში ჩამოსული მოსახლეობის (სხვა რეგიონში დაბადებული და გაზრდილი პირები) დიდ წილთან. დადგინდა საწარმოო ფაქტორების გავლენა კბილების სხვადასხვა არაკარიესული დაზიანების გავრცელებაზე პენზის რეგიონის მანქანათმშენებლობასა და ხე-ტყის გადამამუშავებელ მრეწველობაში მომუშავე რესპოდენტთა შორის. ძირითადად, ეს შეეხება არაკარიესულ დაზიანებებს, აღმოცენებულს კბილების ამოჭრის შემდეგ – კბილების პათოლოგიურ ცვეთას, სოლისებურ დეფექტს, მინანქრის მრავლობით ბზარებს.

COMPARISON OF ECONOMIC EFFICIENCY OF ORTHODONTIC APPLIANCE FOR TREATMENT OF SAGITTAL BITE ANOMALIES

¹Lykhota K., ²Lykhota A., ²Petrychenko O.

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named P. L. Shupyk; ²Ukrainian Military Medical Academy, Kiev

The aspiration of orthodontists to achieve normalization not only of the structure, but also of the function of the maxillofacial area led to the creation of individual myofunctional appliance (elastopositioner), which allow to take into account all types of violations and eliminate them [1-3]. Thanks to the improvement of the manufacturing technologies of the appliance and materials from which they are made, it was possible to create a monoblock devices, which would bring a positive result with less effort of the doctor and dental technicians [4-6].

However, information on the feasibility of the use of elastopositioners in the modern literature is limited, and there is no assessment of the individual capacity of the production of individual myofunctional devices in comparison with other orthodontic techniques.

Estimating the volume and timing of work in the manufacture of orthodontic devices will allow managers of dental institutions to effectively plan and analyze the work of orthodontists as well as dental technicians.

Consequently, the issue of economic evaluation of the proposed technology, which is due to the need to calculate and justify the time and materials necessary for the manufacture of an orthodontic appliance, is left out.

Material and methods. To assess the economic effect of the proposed technology, a comparison was made between the cost of working time of the orthodontist doctor and the dental technician when applying the proposed and commonly accepted methods. The organization and evaluation of the research was carried out both in the dental office and in the dental laboratory.

The comparative evaluation used elastopositioner, activator Andresen-Goypl and the regulator of Frenkel's function.

Without a violation of the usual rhythm of work in the dental

laboratory and the dentist's office, organization and evaluation of the timekeeping study was conducted. Dental technicians explained the purpose of this study.

Obtained, as a result of the research, the data were entered into the monitoring maps and compared the time spent with that approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine of 25.05.2006 №319 "On approval of working time standards for employees of health facilities and institutions" (Table).

Since the works carried out in the dental laboratory belong to the small-scale production, the evaluation of the timekeeping series was carried out, taking into account the length of the manipulation, which depend on the pace of individual manipulations, characteristics of the equipment, etc. Initially, the coefficient of stability was determined, which allows taking into account the scattering - the duration of individual elements:

$$K = \frac{A \max}{A \min}$$

where: A max - maximum duration of work in time in the timetable;

And min - the minimum duration of work in time.

When performing works on small-scale production, the coefficient of stability of the timekeeping line was taken at 3.0. In our studies, each time series consisted of 10 measurements (5 measurements for two orthodontists and two dental technicians). To calculate the average time of the performed work, all the indicators of the time series were taken into account in the case if the coefficient of stability was not more than 3.0. If it turned out to be greater than the above-mentioned figure (3.0), then we conducted additional timing measurements and eliminated the maximum and minimum values from the timetable.

Table. Chronometric card

Medical institution	Beginning of the observation - End of observation - Date - Observer -			
Ortodontist or dental technician	Work	Equipment		
	Making of set-up models, making elastopositioner			
Observation				
What was observed	Current work		Duration	
	hours	minutes	works	breaks
The process of making set-up models of the upper and lower jaws of superhyps and wax. Production of monobloc appliance of elastopositioners from elastosilicone.				
The content of the work				
Casting of superhypsus models, fixing them in an articulator to create a physiological bite, defining occlusal contacts, moving the incisors, canines and premolars, further making set-up patterns, according to a template, casting from elasto-silicone two-jaw appliance of elastopositioners				

In our measurements, the coefficient of actual stability was within the range of 1.3-2.1, which gave us reason to consider it to be satisfactory.

After calculating the coefficient of stability, the average arithmetic time of each operation was determined.

In cases where the time "crossed", that is, when during the execution of one operation was possible to perform another, the calculation of average operating time was carried out as follows: took into account how many models within one hour can make a dental technician. In this case, the operating time is equal to the cycle time divided by the number of models $t_{op} = T_c / T_m$;

The fact that 5% (approximately 20 minutes) of the basic and auxiliary time during the working day should be allocated for personal needs and specialist rest (without taking into account lunch breaks) were also taken into account.

An estimate was made for the production of 130 orthodontic devices: 72 elasto-positioners, 36 activators of the Frenkel function and 22 Andresen-Goypl activators.

Costs of working time and materials at the main technological stages: Getting Gypsum Models.

After receiving anatomical imprints and tricky blocks, they are transmitted to the laboratory. Making plaster models in the laboratory takes 45 minutes. Cleaning of the models lasts 15 minutes. This stage is standard in the manufacture of all orthodontic devices.

Manufacturing of Set-up models.

This stage includes: - duplication of models (45 minutes), - zipping into an articulator (15 minutes), - cutting the model into fragments (25 minutes),

- formation of set-up models (20 minutes).

Formation and modeling of elasto-positioner.

Individual myofunctional devices manufactured by silicone. Before that, the set-up models form and model the future myofunctional device from the wax. This step takes 20 minutes.

Gypsum in a cuvette and replacement of wax on silicone. The longest of the steps, it takes 1.5 hours. Vulcanization - 45 minutes. Removing from cuvette and handling the machine - 35 minutes. Glazing - 15 minutes.

After conducting laboratory stages, the device was transferred to the clinic and attached to the patient in the oral cavity.

These devices do not require correction, therefore, when visiting a patient with an orthodontist, only the time taken to control the effectiveness of the treatment process and issue recommendations for its use.

Results and their discussion. As a result of comparing the process of manufacturing elasto-positioner with the process of manufacturing functional two-jaw appliance (the Andresen-Goypl activator and the Frenkel function regulator), the following was discovered. After removing the prints and fixing the bite in the clinic, the gypsum models are made in the laboratory, which are fixed in the articulator (20 min), fixing elements are created, clamers and vestibular arches are prepared (1,5 h), a wax reproduction of the device (30 min), a model plaster in the cuvette (40 min), wax is replaced by plastic (45 min), then the device is polished (60 min).

In the clinic, the device is adjusted by activating the retraction arc, springs, screw-in, by dusting plastics in the area of the teeth that are to be displaced.

These devices require correction every 2-4 weeks, both in the clinic doctor and patient (parents of the patient), this takes an average of 20-30 minutes during scheduled reviews by the orthodontist doctor.

Thus, the laboratory stages of the manufacture of elasto-positioner

occupy an average of 6 hours 10 minutes, and the laboratory stages of the manufacture of functional devices such as the Frenkel control and the Andresen-Goypl appliance are 5 hours 45 minutes, which is 25 minutes faster than the production of individual myofunctional devices. However, from the point of view of saving time, elasto-positioners are much more advantageous in their use, since they do not require correction, the patient's review is 10-15 minutes once every 3-4 months, while the two-jaw functional appliance (Frenkel's regulator, the Andresen-Goypl) need correction, when applied, the patient's review is 20-30 minutes once every 2-3 weeks.

Based on the above, we can calculate the annual volume of labor productivity of a dentist orthodontist according to the following formula:

$$A = \frac{tg \cdot Sg \cdot 365}{tn}, \text{ where}$$

tg - duration of the working day, Sg - number of working days per year, 365 - number of days in the year, tn - the required amount of time for examination of one patient and the correction of the device in a year according to the method proposed by us is:

$$A = \frac{6 \cdot 227 \cdot 365}{60} = 8286$$

The productivity of the doctor-orthodontist dentist in the application of dual-jaw functional appliance is

$$A = \frac{6 \cdot 227 \cdot 365}{510} = 975$$

Conclusions.

1. From the point of view of saving time, elasto-positioners are more beneficial in their use, since they do not require correction, the patient's review is 10-15 minutes once every 3-4 months, while in the application of dual-jaw functional appliance (Frenkel's regulator, appliance Andresen's-Goypl) patient review also includes correction of the device and is 20-30 minutes once every 2-3 weeks.

2. The use of elasto-positioners is economically beneficial, since it significantly optimizes clinical time and improves the efficiency of the orthodontist's dentist work almost 10 times.

REFERENCES

1. Губанова Д. В. Анализ состояния окклюзии и зубных рядов как факторов этиопатогенеза ретенции клыков верхней челюсти / Губанова Д. В., Чижевский И. В., Губанова О. И. // Вісник проблем біології і медицини. – Україна, 2015. - №1 (117), - С.283-287.
2. Доусон П. Е. Функциональная окклюзия: от височного сустава до планирования улыбки / Питер Е. Доусон; пер. с англ.; под ред. Д. Б. Конева. – М.: Практическая медицина, 2016. – 592 с.
3. Куроедова В.Д. Зрозуміла ортодонція / Куроедова В. Д., Дмитренко М. І., Макарова О. М., Стасюк О. А. Полтава: 2016; 88.
4. Лихота К. М. Порівняльна оцінка ефективності застосування різних видів ортодонтичної апаратури при лікуванні пацієнтів із сагітальними аномаліями прикусу / К. М. Лихота // Військова медицина України. 2015; 4(15): 34-38.
5. Лихота К. Н. Сравнительная характеристика зубочелюстной области пациентов с разными видами сагиттальных аномалий / К. Н. Лихота, А. В. Петриченко // Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – Армения, 2013. - № 3-4. – С.13-17.

6. Ноар Дж. Практическая ортодонтия. Руководство по коррекции окклюзии / – Львов: ГалДент, 2015; 104.
7. Graber Lee W. Orthodontics: Current Principles and Techniques / Lee W. Graber, Robert L. Vanarsdall, Katherine W. L. Vig. – 6th Edition. – St. Luis : Mosby, 2016. – 928 p.

SUMMARY

COMPARISON OF ECONOMIC EFFICIENCY OF ORTHODONTIC APPLIANCE FOR TREATMENT OF SAGITTAL BITE ANOMALIES

¹Lykhota K., ²Lykhota A., ²Petrychenko O.

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named P. L. Shupyk; ²Ukrainian Military Medical Academy, Kiev

Despite the rapid emergence of new devices in the practice of the orthodontist, the topical issue is not only to identify the effectiveness of the use of the proposed methods, but also to justify their economic component.

The purpose of the work is to study the economic feasibility of applying the generally accepted and proposed methods during the treatment of sagittal bite anomalies.

To assess the economic effect of the proposed technology, a comparison was made between the time spent by the orthodontist and the dental technician when applying the proposed and generally accepted methodology. 130 time tables were analyzed and the time of manufacture and correction of 130 orthodontic appliances was evaluated: 72 elasto-positioners, 36 activators function of the Frenkel and 22 activators of Andrezhen-Goypl. As a result of the evaluation of chronometric tables with data on the use of laboratory and clinical time, when using the proposed and conventional devices, it was found that the consumption of time of a dental technician in the manufacture of elasto-positioners is 25 minutes more compared to the process of manufacturing functional double-jaw apparatus (activator Andrezhen-Goypl and the Frenkel's function regulator). However, from the point of view of saving the clinical time, that is, the time of the orthodontist, elasto-positioners is much more advantageous to use, since they do not need correction.

Thus, in the process of assessing the possible economic effectiveness of the proposed methodology, it was found that by introducing individual myofunctional devices, elasto-positioners, into orthodontic practice, it is possible to increase the productivity of the dentist orthodontist almost 10 times.

Keywords: economic efficiency, elasto-positioner, individual myofunctional appliance, sagittal anomalies of bite.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРТОДОНТИЧЕСКИХ АППАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САГИТАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ ПРИКУСА

¹Лихота К.Н., ²Лихота А.Н., ²Петриченко А.В.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; ²Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Несмотря на стремительное появление новых аппаратов в практике стоматолога-ортодонта, актуальным вопросом

остается не только выявление эффективности применения предложенных методик, но и обоснование их экономической составляющей.

Цель исследования – изучение экономической целесообразности применения общепринятых и предложенной методики во время лечения сагиттальных аномалий прикуса.

Для оценки экономического эффекта предлагаемой технологии проводили сравнение затраты рабочего времени врача-ортодонта и зубного техника при применении предложенной и общепринятой методики. Было проанализировано 130 хронометражных таблиц и проведена оценка времени изготовления и коррекции 130 ортодонтических аппаратов: 72 эластопозиционеров, 36 активаторов функции Френкеля и 22 активаторов Андресена-Гойпля.

В результате оценки хронометрических таблиц с данными о расходе лабораторного и клинического времени, при применении предложенного и общепринятого аппаратов, было установлено, что расход времени зубного техника при изготовлении эластопозиционеров составляет на 25 минут больше по сравнению с процессом изготовления функциональных двухчелюстных аппаратов (активатора Андресена-Гойпля и регулятора функции Френкеля). Однако, с точки зрения экономии клинического времени, то есть времени врача-ортодонта, эластопозиционеры значительно выгоднее в применении, поскольку не нуждаются в коррекции.

Таким образом, в процессе оценки экономической эффективности предложенной методики было выявлено, что за счет внедрения в ортодонтическую практику индивидуальных миофункциональных аппаратов – эластопозиционеров появляется возможность повысить производительность труда врача-стоматолога ортодонта практически в 10 раз.

რეზიუმე

ორთოდონტიული აპარატების ეკონომიკური ეფექტურობის შედარებითი შეფასება თანკბილვის საგიტალური ანომალიების მკურნალობის დროს

¹კ. ლიხოტა, ²ა. ლიხოტა, ²ა.პეტრიჩენკო

¹კ.შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია; ²უკრაინის სამხედრო სამედიცინო აკადემია, კიევი, უკრაინა

სტომატოლოგ-ორთოდონტის პრაქტიკაში ახალი მოწყობილობების სწრაფი დანერგვის მიუხედავად, აქტუალურ საკითხად რჩება არა მარტო შემოთავაზებული მეთოდების ეფექტურობის იდენტიფიცირება, არამედ მათი ეკონომიკური კომპონენტის დასაბუთებაც.

კვლევის მიზანს შეადგენდა საზოგადოდ მიღებული და შემოთავაზებული მეთოდების ეკონომიკური მიზანშეწონილობის შეფასება თანკბილვის საგიტალური ანომალიების მკურნალობისას.

შედარებულია სტომატოლოგ-ორთოდონტისა და კბილის ტექნიკოსის მიერ დასარჯული სამუშაო დრო შემოთავაზებული და ზოგადად მიღებული მეთოდოლოგიის გამოყენებისას. გაანალიზებულია 130 ქრონომეტრიული ტაბულა და შეფასებულია 130 ორთოდონტიული აპარატის (72 ელასტოპოზიციონერი, 36 ფრენკელის ფუნქციის აქტივატორი და 22 ანდრეზენ-გოიპლის აქტივატორი) დამზადებისა და კორექციისათვის საჭირო დრო.

ქრონომეტრიული ტაბულის მიხედვით ლაბორატორიული და კლინიკური დროის მონაცემების შედარების შედეგად შემოთავაზებული და ჩვეულებრივი საზოგადოდ მიღებული აპარატების გამოყენებისას დადგინდა, რომ კბილის ტექნიკის მიერ დახარჯული დრო ელასტოზონოგრაფიის დამზადებისას 25 წუთით მეტია ფუნქციური ორებიანი აპარატის (ფრენკლის ფუნქციის აქტივატორი და ანდრეზენ-გოიპლის აქტივატორი) დამზადების პროცესთან შედარებით. თუმცა, კლინიკური

დროის, ანუ ექიმ-ორთოდონტის დროის თვალსაზრისით, ელასტოზონოგრაფიის გამოყენება ბევრად უფრო მომგებიანია და არ საჭიროებს კორექციას.

ამრიგად, შემოთავაზებული ტექნიკის შესაძლო ეფექტურობის შეფასებით გამოვლინდა, რომ ორთოდონტიულ პრაქტიკაში ინდივიდუური მიოფუნქციური აპარატის - ელასტოზონოგრაფიის დანერგვით შესაძლებელია სტომატოლოგ-ორთოდონტის წარმადობის თითქმის 10-ჯერ გაზრდა.

ASSESSMENT OF THE HEPATIC AND PANCREATIC STRUCTURE WITH SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AND STEATOMETRY IN OBESE CHILDREN

Stepanov Yu., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V.

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Over the past decades, shear wave elastography (SWE), also called dynamic elastography, which allows to investigate tissue elasticity both qualitatively and quantitatively, has been increasingly used to evaluate stiffness of the parenchymal organs. SWE is based on acoustic shear waves (SW) which are produced by the acoustic push of the ultrasound (US) beam in the region of interest (ROI), so these SW are occurring subsequently to tissue vibrations generated by the transducer through a mechanical excitation [1]. Actually, shear waves travel through soft tissues approximately 1000 times slower and attenuate approximately 10 000 times faster than longitudinal conventional ultrasound waves [2]. However, SW values express the stiffness or tissue elasticity at the ROI level in a directly proportional manner because there is a positive correlation between the propagation speed of shear wave and the stiffness of target tissue [3].

Although the transabdominal elastographic techniques require further continued validation there are a considerable number of studies assessing the usefulness of SWE not only for superficial organs investigation including the breast and the thyroid but also for the liver [3, 4]. Moreover, SWE are now implemented in the US systems, thus, it is possible to perform routinely an assessment of the mechanical properties of the liver (ie, the stiffness estimate), a structural evaluation of the liver with B-mode imaging, a blood flow evaluation using doppler US at the same time in patients with chronic liver diseases. In contrast to the liver, there are far fewer studies evaluating SWE usefulness for the pancreas examination because of small organ size, extraperitoneal location, inadequate accuracy and reproducibility SWE in this situation. In addition to that, it is not easy to confirm whether an elastogram of the pancreas truly reflects the histological structure because the process of obtaining biopsy specimens from the pancreas is difficult and associated with large number of complications [5]. So, it is essential to estimate the possibility of SWE using for pancreatic and liver examination in obese children.

In fact, liver stiffness (LS) changes are not attributable to liver fibrosis alone. Also, it has been shown that LS might be increased in patients with acute hepatitis and extrahepatic cholestasis [6]. Whether a hepatic fat accumulation which represents

an unique feature of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients would affect LS and would have a clinical implication remain the question because of discrepancy of reported results. NAFLD is a challenge for noninvasive techniques based on a physical approach, as the increased fat in obese patients leads to a poorer transmission of the US beam, leading to failures in measurements or unreliable results. For FibroScan, failures of measurement or noninterpretable results occur in 5% and 15% of cases, respectively, with obesity as the main limiting factor [7]. Although elastography demonstrates a decrease in its diagnostic performances due to the extent of overweight it is important to investigate how noninvasive technique behaves in obese and NAFLD patients [7].

Quantitative ultrasound has been introduced to supplement qualitative evaluations by providing absolute and objective measurements of tissue characteristics. When measured quantitatively with the average ultrasound attenuation coefficient (aUAC) determination, attenuation has shown potential to characterize the degree of fatty infiltration and remove some of the subjectivity when describing diffuse lesions [8].

We can suppose that differences in assessing the influence of obesity on liver and pancreas stiffness appear due to different methods that were used by authors. Most of the studies that were conducted couldn't assess the role of fat accumulation. Both SWE and steatometry as sonographic quantitative assessment of the liver and pancreatic stiffness and fat accumulation degree, respectively, provide wider perspectives for clinical implementation of noninvasive techniques especially in children.

Objectives - to evaluate the influence of obesity on liver and pancreatic stiffness parameters in children according to shear wave elastography data and to determine the major factors affecting the liver and pancreatic elasticity.

Material and methods. This case-control study was performed in the pediatric gastroenterology department of SI «Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine» between June 2018 and January 2019 after approval of the local Institutional Review Board. Written informed consent was obtained from the parents of every child. Procedures were carried out in ac-

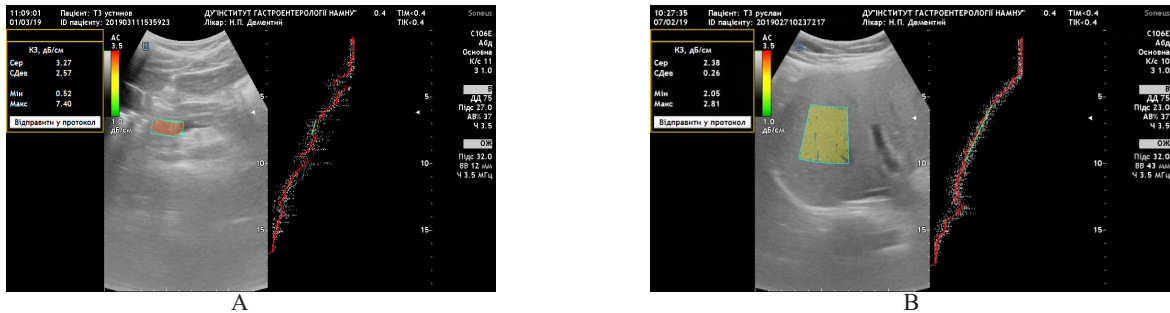


Fig. 1. Demonstration of pancreatic (A) and liver (B) steatogram in obese children

Table 1. Baseline clinical and demographic characteristic of the patients

Data	1 group N=59	2 group N=42	p
Age	11,43±2,84	12,00±2,76	0,84
Sex, male	32 (54)	22 (52)	0,70
BMI, kg/m ²	25,76±3,58	21,82±8,98	0,014
BMI, z score	2,62±1,28	1,02±0,65	0,007
WC, cm	83,75±10,92	72,66±10,48	0,001
WC, percentile	97,14±8,04	79,13±11,30	0,00001
ALT, U/l	20,20±8,02	17,98±12,57	0,24
AST, U/l	19,56±8,53	17,12±13,88	0,24
Amylase, U/l	37,20±15,68	42,70±16,35	0,07
HOMA1-IR	5,42±2,98	3,63±1,79	0,00004
HDL, mmol/l	1,19±0,37	1,40±0,40	0,08

cordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice principles. The study included 101 patients aged 6 to 17 years with an average age of patients (11,60 ± 2,30) years. Determination of liver and pancreatic stiffness were carried out by SWE with SONEUS P7 system (Ultrasign LTD, Ukraine-Switzerland) with a convex transducer driven at a frequency of 1–5 MHz. Sonographic quantitative assessment of the liver and pancreas fat content (steatometry) with the determination of the aUAC (dB / cm) was performed with an ultrasound system SONEUS P7 (Ultrasign LTD, Ukraine- Switzerland) (Fig. 1).

A single radiologist experienced in pediatric and abdominal radiology carried out all transabdominal ultrasonography procedures. Scanning was performed early in the morning after an overnight fasting period. The ROI for the liver and pancreas was manually selected with calculation of average data. The median of at least 3 successful measurements was determined. The interquartile scale (IQR), which characterized the data homogeneity, was calculated. The interval with the center at the median point, in which the results of 50% of measurements (from 25 to 75% of the quartile value) were applied. In this case, a homogeneous measurement result was considered if the ratio of IQR / median was less than 30%. According to the presence of obesity patients were divided into 2 groups: 1 group - 59 obese children, 2 group - 42 patients without obesity. SWE and steatometry did not pose any additional risks or inconvenience for the patients except for the additional minutes spent for exploration of the target tissue.

Baseline descriptive variables included age, gender, body mass index (BMI), waist circumference (WC), laboratory data (general blood count and liver/pancreas function test, high density lipoproteins - HDL level). Insulin level was assessed by ELISA with calculation of HOMA1-IR. The correlation between descriptive variables and liver/pancreas stiffness and aUAC values was tested. Exclusion criteria were history or presence of any liver/pancreatic disease (such as inflammation, autoimmuni-

ty, infection and neoplasm), and any systemic disease affecting the liver/pancreas at the time of study. The statistical analysis was performed using Statistica (USA). Normality of values distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric tests were used for variables with normal distribution, while variables without normal distribution were evaluated with non-parametric tests. Correlation between variables with normal distribution was evaluated with Pearson's correlation coefficient and Spearman's rho. Quantitative data were expressed as either means and standard deviations or medians and interquartile ranges. Confidence interval was 95%, and p value smaller than 0.05 was accepted as statistically significant.

Results and their discussion. Groups were homogenous in order of age and sex. Descriptive clinical and demographic variables are demonstrated in the Table 1. General clinical laboratory data, including liver and pancreas function tests didn't show any significant difference between groups. Children of 1 group showed significant differences in anthropometric data (BMI, BMI z-score, WC and WC percentile) that can be easily explained by presence of obesity in all children of 1 group.

Parameters of liver and pancreatic stiffness in studied children are shown in the Table 2. The average LS values in obese and nonobese children were (4,98±0,83) kPa and (4,83±1,04) kPa, respectively, (p>0,05) (Fig. 2). We have noticed that the maximum of stiffness value was observed in obese children, also interquartile range had wider boundaries. The same picture was observed for pancreatic stiffness (Fig. 3). Pancreatic stiffness also didn't differ between groups and reached (3,55±0,81) kPa and (3,60±0,448) in 1st and 2d groups, respectively (p>0,05).

Providing correlation analysis, we found positive correlation between liver and pancreatic stiffness (r=0,33; p<0,05) demonstrating the mutual involving of these organs in metabolic disorders. While analyzing liver and pancreas aUAC these variables were significantly higher in 1 group (p<0,05) (Fig. 4,5).

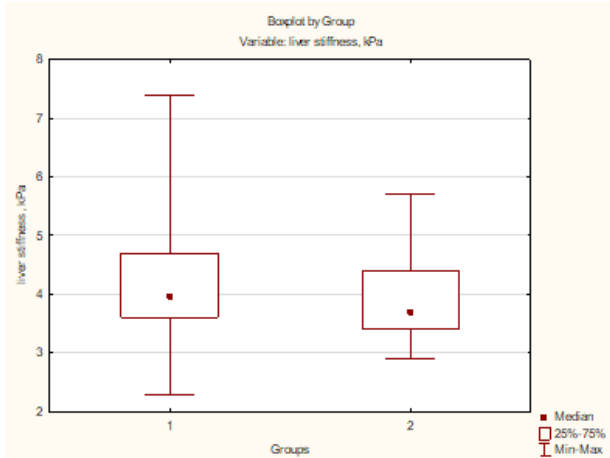


Fig. 2. Liver stiffness median values in studied groups

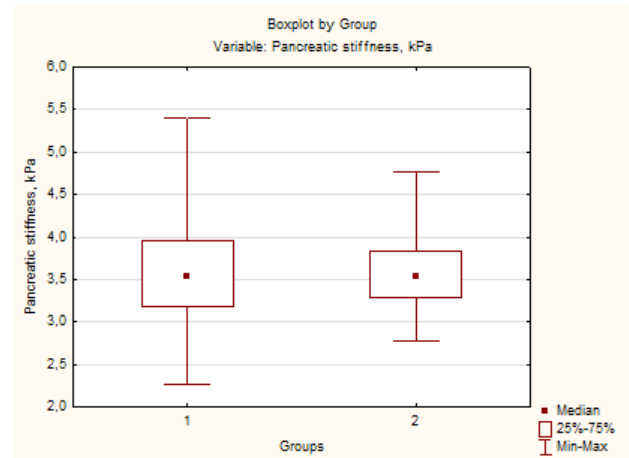


Fig. 3. Pancreatic stiffness median values in studied groups

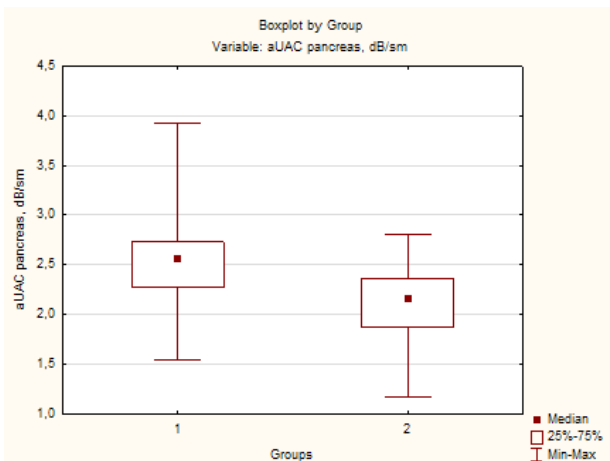


Fig.4. Pancreatic aUAC distribution

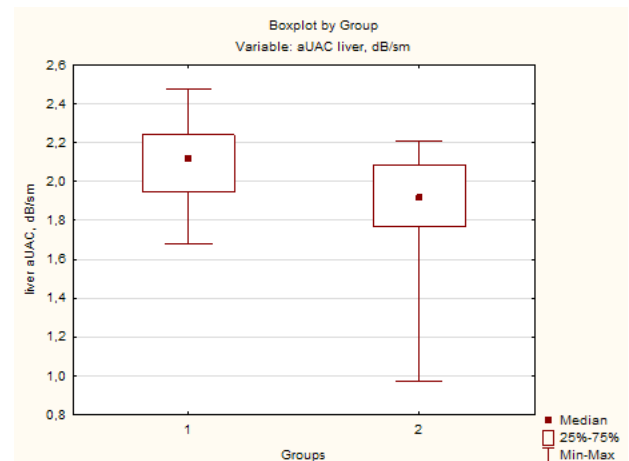


Fig.5. Liver aUAC distribution

Table 2. Correlations with liver stiffness (only significant correlations are demonstrated)

Variable	Correlate	r value	p value
Liver stiffness, kPa	WC	0,23	0,001
	Weight	0,32	0,0005
	HOMA-1	0,33	0,005
	Pancreatic stiffness	0,22	0,0001
	aUAC liver, dB/cm	0,25	0,002

Table 3. Correlations with pancreatic stiffness (only significant correlations are demonstrated)

Variable	Correlate	r value
Pancreatic stiffness	HDL	-0,22
	Fasting glucose level	0,31
	Liver stiffness	0,22
	aUAC pancreatic, dB/cm	0,24

Correlation analysis revealed that LS was positively correlated with body weight, WC, HOMA1-IR, aUAC (Table 2). Also, we determined that liver aUAC had influence on liver stiffness ($r=0,25$, $p<0,05$) as well as pancreatic aUAC had influence on pancreatic stiffness ($r=0,25$, $p<0,05$) (Tables 2, 3). Liver aUAC positively correlated with pancreatic aUAC ($r=0,38$, $p<0,05$). Pancreatic stiffness showed positive correlation with fasting glucose level, liver stiffness, pancreatic aUAC, negative correlation with HDL level ($p<0,05$) (Table 3).

Although relatively new, elastography may serve as an accurate, safe, practical and useful diagnostic tool for assessing the liver and pancreatic stiffness in children. Because of this novelty, important information may be provided not only by studies conducted in patients with liver and pancreatic diseases but also in children with different anthropometric data. We didn't observe significant changes in liver and pancreatic stiffness in obese children comparing to nonobese while both hepatic and pancreatic aUAC were significantly higher in obese patients. We

found that such variables as weight, WC, HOMA1-IR positively correlated with liver stiffness while glucose level and HDL level (negative correlation) correlated with pancreatic stiffness. All these factors – weight, waist circumference HOMA1-IR, HDL – are associated with metabolic syndrome so we can speculate that metabolic syndrome cause changes in organs stiffness probably due to steatosis. According to our results liver and pancreatic steatosis lead to mild changes in stiffness of the organs while obesity by itself doesn't have these effects.

Uchida et al. initially described pancreatic elastography with transabdominal ultrasonography [9]. Lately the usage of the deformation index (DI) was introduced as a semi-quantitative method that objectively reflects the tissue stiffness and is defined as the ratio of distortions that arise when applying force on two neighboring sites [10]. The works devoted to the use of pancreatic elastography are limited and its results are contradictory. Friedrich-Rust M. et al. [11] demonstrated a decrease in pancreatic stiffness in a group of cystic fibrosis patients, also Serai S.D. et al. have found statistically significantly lower pancreatic stiffness values in patients with a history of chronic pancreatitis as compared to healthy controls (1 kPa vs. 1.7 kPa) [12] while Goertz R. S. et al. did not find the difference between the stiffness both normal and fatty pancreas [13]. Although we did not find significant differences in pancreatic stiffness in obese/nonobese groups, we demonstrated that minimal and maximum values were presented in 1 group while 2 group had tighter distribution borders.

According to Öztürk M. et al. elastography may be useful in detecting early changes in the pancreatic structure associated with type 1 diabetes mellitus in children [14]. In our study, we observed that the values of pancreatic stiffness were correlated with metabolic data. As we have seen, factors such as fasting glycemia and dyslipidemia were associated with the pancreatic stiffness.

Rifai K. et al. have found that liver stiffness in patients with significant liver inflammation was higher compared with those with no significant inflammation [15]. Our study did not find significant differences between groups in ALT and AST mean values as well as correlation between liver stiffness and ALT and AST levels.

It should be noted that difficulties might be observed in recording both pancreatic and liver stiffness values in obese patients, in thick/muscular subjects, in patients unable to hold breath, as well as the deep location and small structure of pancreas as compared to the large and superficially situated organ like some limitations that need to be addressed to the further technological development in elastography technique as a diagnostic tool for pancreatic and liver disorders. Pulsations from the aorta or the superior mesenteric artery, presence of air in the stomach, transverse colon and small bowel may have influence on imaging.

For optimal clinical implementation the reference cut-off for the normal and pathological stiffness should be determined. Study by Kolipaka et al. of 22 healthy adult volunteers (age range 22–64 years) reported a significant association between pancreatic stiffness and age have been increasing up to 0.8 kPa with increasing age [16]. The mean pancreatic stiffness values reported by Shi et al. corresponded to 1.1 kPa at 40 Hz in 20 healthy adults (mean age: 34 years) [17]. Mean data of pancreatic stiffness for nonobese population in our study were $3,60 \pm 0,44$ kPa, and $3,55 \pm 0,80$ kPa for obese ones.

As for steatometry this method is new noninvasive tool and can help us to differentiate whether changes in elasticity are associated with metabolic changes or fibrosis and inflammation. To

conclude, our results indicated that the liver and pancreatic SWE with the average ultrasound attenuation coefficient (aUAC) determination can be used as a safe, practical and cheap screening procedure. We should consider the fact that hepatic steatosis in NAFLD patients may have a bidirectional relationship with fibrosis, as fat infiltration progressively increases with the severity of fibrosis. But it is possible that patients with significant fibrosis and cirrhosis might have low fat accumulation. On the other hand, patients with no or mild fibrosis have high fat infiltration. In study of Cheah M. et al. [18], on the surface NAFLD patients with steatosis grades 2 and 3 seemed to have lower degrees of fibrosis stage (fibrosis stages 0, 1, and 2). In clinical practice LSM greater than 6.8–7.6 kPa indicates a higher probability of significant fibrosis (F2) on liver biopsy; however, the EASL clinical practice guidelines state that cut-off values vary considerably and ranging 5.2–9.6 kPa for different systems. For predicting cirrhosis (F4), the optimal cut-off ranges from 11 to 15 kPa [19]. According to the metaanalysis of I. Manzoor et al. the pooled sensitivity of sonoelastography in diagnosing liver diseases was 94.94% and specificity was 86.22% [20].

At present, the degree of liver and pancreatic stiffness that SWE can be determined by two factors, i.e., elasticity and viscosity. The most typical element can be the constitution of the parenchyma - fibrosis or cirrhosis. On the other hand, the typical viscosity elements can be affected by inflammation and fatty infiltration. Considering that severe necroinflammation is rare in NAFLD patients, the degree of fat infiltration may have a major impact on SWE. As it stands, SWE cannot measure elasticity and viscosity separately when the output is a single “stiffness” estimate, even though viscosity measurement is technically possible [21,22].

Steatometry can examine the potential of the viscosity element, which may be helpful in distinguishing between fibrosis and steatosis. As we know it's a first research that provides parallel study of liver and pancreatic structure investigation with SWE and steatometry usage.

Conclusions. Obesity by itself did not affect the stiffness of the liver and pancreas according to the data of shear wave elastography. Pancreatic and liver stiffness showed association with metabolic and anthropometric changes. Steatometry can be useful tool for differentiation of fibrosis/inflammation and steatosis and so can improve specificity of elastography.

REFERENCES

- 1 Zaro R, Dina L, Pojoga C, Vesa S, Badea R. Evaluation of the pancreatic tumors by transabdominal Shear Wave Elastography: preliminary results of a pilot study. // Medical Ultrasonography. 2018; 20(3): 285-291.
- 2 Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klausner AS, Melville DM, et al. Shear-wave elastography: basic physics and musculoskeletal applications. // Radiographics. 2017; 37(3): 855-870.
- 3 Kawada N., Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. // World Journal of Gastroenterology. 2016; 22(14): 3712.
- 4 Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. // Ultraschall Med. 2013;34:238–253
- 5 Hirooka Y, Kuwahara T, Irisawa A, Itokawa F, Uchida H, Sasahira N, et al. JSUM ultrasound elastography practice guidelines: pancreas. // J Med Ultrason. 2015;42:151–174.

- 6 Raizner A, Shillingford N, Mitchell PD, Harney S, Raza R, Serino J, et al. Hepatic Inflammation May Influence Liver Stiffness Measurements by Transient Elastography in Children and Young Adults. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017; 64(4): 512–517.
7. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. // *Hepatology*. 2016; 63(6): 1817-1827.
8. Mismatch Kibo Nam, Ivan M. Rosado-Mendez, Nicholas C. Rubert, Ernest L. Madsen, James A. Zagzebski, Timothy J. Ultrasound Attenuation Measurements Using A Reference Phantom With A Sound Speed Hall Ultrason Imaging. 2011; 33(4): 251–263.
- 9 Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, Kawashima H, Hara K, Nonogaki K, et al. Feasibility of tissueelastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. // *Pancreas*. 2009;38:17–22.
10. Sigrist R, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. // *Theranostics*. 2017; 7(5): 1303–1329. doi:10.7150/thno.18650
11. Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, Rosewich M, Feifel K, et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013; 12(5): 431-439.
12. Serai SD, Abu-El-Haija M, Trout AT. 3D MR elastography of the pancreas in children. // *Abdominal Radiology*. 2019; 44(5):1834-1840.
13. Goertz RS., Schuderer J., Strobel D., Pfeifer L., Neurath MF., Wildner D. Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. // *European journal of radiology*. 2016; 85(12): 2211-2216.
14. Öztürk M., Yildirim R. Evaluation of pancreas with strain elastography in children with Type 1 diabetes mellitus. *Polish Journal of Radiology*. 2017; 82: 767.
15. Rifai K., Cornberg J., Mederacke I., Bahr MJ., Wedemeyer H, Malinski P, et al. Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). // *Digestive and Liver Disease*. 2011; 43(6): 491-497.
16. Kolipaka A, Schroeder S, Mo X, Shah Z, Hart PA., Conwell DL. Magnetic resonance elastography of the pancreas: Measurement reproducibility and relationship with age. // *Magnetic Resonance Imaging*. 2017; 42: 1-7.
17. Shi Y, Glaser KJ., Venkatesh SK., Ben-Abraham EI., EhmmanRL. Feasibility of using 3D MR elastography to determine pancreatic stiffness in healthy volunteers. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015; 41(2): 369-375.
18. Cheah MC., McCullough AJ., Goh GB. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2017; 5(3): 261–271.
19. Mulabecirovic A, MjelleAB., Gilja OH., Vesterhus M, Havre RF. Liver elasticity in healthy individuals by two novel shear-wave elastography systems-Comparison by age, gender, BMI and number of measurements. // *PloS one*. 2018; 13(9): e0203486.
20. Manzoor I, Bacha R., Gilani SA. Diagnostic accuracy of sonoelastography in different diseases. // *Journal of Ultrasonography*. 2018; 18(72): 29–36.
21. Mulazzani L, Salvatore V, Ravaioli F, Allegretti G., Matasoni F., Granata R, et al. Point shear wave ultrasound elastography with Esaote compared to real-time 2D shear wave elastography with supersonic imagine for the quantification of liver stiffness. // *Journal of Ultrasound* 2017; 20(3), 213–225.
22. Flores, A., & Asrani, S. K. (2015). Elastography in overweight and obese patients with chronic liver disease. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. *J Ultrasound*. 2017; 21;20(3):213-225.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE HEPATIC AND PANCREATIC STRUCTURE WITH SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AND STEATOMETRY IN OBESE CHILDREN

Stepanov Yu., Zavorodnia N., Lukianenko O., Konenko I., Yahmur V.

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”, Dnipro, Ukraine

The transabdominal elastography method requires estimation of liver and pancreatic structure in terms of its stiffness. Whether the results in children may be affected by anthropometric data is still the question.

Objective. To evaluate the influence of obesity on liver and pancreatic stiffness parameters in children according to shear wave elastography data and to determine the major factors affecting the liver and pancreatic elasticity.

This case-control study included 101 patients aged 6 to 17 years with an average age of patients (11,60±2,30) years. Determination of liver (LS) and pancreatic stiffness (PS) were carried out by shear wave elastography with SONEUS P7 system (Ultrasign, Ukraine- Switherland). Steatometry with the determination of the average ultrasound attenuation coefficient (aUAC) was performed with SONEUS P7 (Ultrasign, Ukraine-Switherland). According to the presence of obesity patients were divided into 2 groups: 1 group - 59 obese children, 2 group - 42 patients without obesity. Baseline descriptive variables included age, gender, body mass index, waist circumference (WC), laboratory data (general blood count and liver/pancreas function test, high density lipoproteins level). Insulin level was assessed by ELISA with calculation of HOMA1-IR.

The average values of LS in obese and nonobese children were (4,98±0,83) kPa and (4,83±1,04) kPa, respectively, (p>0,05). Pancreatic stiffness also didn't differ between groups – (3,55±0,81) kPa and (3,60±0,448) kPa in 1st and 2d groups, respectively (p>0,05). LS positively correlated with body weight, WC, HOMA1-IR, aUAC (p<0,05). Also, we determined that liver aUAC had influence on liver stiffness (r=0,25, p<0,05) as well as pancreatic aUAC had influence on pancreatic stiffness (r=0,25, p<0,05).

Obesity by itself did not affect the stiffness of the liver and pancreas according to the data of shear wave elastography. Pancreatic and liver stiffness showed association with metabolic changes. Steatometry can be useful tool for differentiation of fibrosis/inflammation and steatosis and so can improve specificity of elastography.

Keywords: shear wave elastography, fatty liver, steatosis, steatometry, liver stiffness, pancreatic stiffness, obese children.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СДВИГОВОЛНОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ И СТЕАТОМЕТРИИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Степанов Ю.М., Завгородняя Н.Ю., Лукьяненко О.Ю., Коненко И.С., Ягмур В.Б.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепро, Украина

Метод трансабдоминальной эластографии позволяет оценить структуру печени и поджелудочной железы с позиции их жесткости. Могут ли антропометрические данные повлиять на результаты исследования у детей, остается открытым вопросом.

Цель исследования - оценка влияния ожирения на показатели жесткости печени и поджелудочной железы у детей по данным свдиговолновой эластографии и определение основных факторов, влияющих на эластичность печени и поджелудочной железы.

Обследован 101 пациент в возрасте 6-17 лет, средний возраст $11,60 \pm 2,30$ лет. Определение жесткости печени и поджелудочной железы проводилось с помощью свдиговолновой эластографии системой SONEUS P7 (Ultrasign, Украина-Швейцария). Стеатометрию с определением среднего коэффициента затухания ультразвука (aUAC) выполняли с помощью SONEUS P7 (Ultrasign, Украина-Швейцария). С учетом наличия ожирения больные разделены на 2 группы: I группа - 59 детей с ожирением, II группа - 42 пациента без ожирения. Базовые описательные переменные включали возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии (ОТ), лабораторные данные (общий анализ крови и функции печени/поджелудочной железы, уровень липопротеинов высокой плотности). Уровень инсулина оценивали методом ИФА с расчетом HOMA1-IR.

Средние значения жесткости печени у детей с ожирением и без ожирения составили $4,98 \pm 0,83$ кПа и $4,83 \pm 1,04$ кПа, соответственно ($p > 0,05$). Показатели жесткости поджелудочной железы также не различались между группами - $3,55 \pm 0,81$ кПа и $3,60 \pm 0,448$ кПа в I и II группах, соответственно ($p > 0,05$). Показатель жесткости печени положительно коррелировал с массой тела, ОТ, HOMA1-IR, aUAC ($p < 0,05$). Выявлено, что aUAC печени ассоциирован с жесткостью печени ($r = 0,25$, $p < 0,05$), а aUAC поджелудочной железы коррелирует с показателем жесткости поджелудочной железы ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

По данным свдиговолновой эластографии ожирение, само по себе, не оказывает влияния на жесткость печени и поджелудочной железы. Жесткость поджелудочной железы и печени ассоциирована с метаболическими изменениями. Стеатометрия может быть полезным инструментом для дифференциации фиброза/воспаления и стеатоза, следовательно, может повысить специфичность эластографии.

რეზიუმე

ღვიძლისა და პანკრეასის სტრუქტურული ცვლილებების შეფასება ულტრაბგერითი ელასტოგრაფიის მეთოდის და სტეატომეტრიის გამოყენებით ბავშვებში სიმსუქნით

ო. სტეპანოვი, ნ. ზავგოროდნიია, ო. ლუკიანენკო, ი. კონენკო, ვ. იაგმური

უკრაინის ეროვნული სამედიცინო აკადემიის გასტროენტეროლოგიის ინსტიტუტი, დნიპრო, უკრაინა

ტრანსაბდომინური ელასტოგრაფიის მეთოდი იძლევა ღვიძლისა და პანკრეასის სტრუქტურის შეფასების საშუალებას მათი სიმკვრივის პოზიციიდან. საკითხი - აქვს თუ არა გავლენა ბავშვის ანთროპომეტრიულ მონაცემებს კვლევის შედეგებზე, ჯერ-ჯერობით ღიაა. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბავშვებში სიმსუქნის გავლენის შეფასება ღვიძლისა და პანკრეასის სიმკვრივეზე ულტრაბგერითი ელასტოგრაფიის მონაცემების მიხედვით და ამ მაჩვენებელზე მოქმედი ძირითადი ფაქტორების განსაზღვრა.

გამოკვლეულია 6-17 წლის ასაკის 101 პაციენტი, საშუალო ასაკი - $11,60 \pm 2,30$ წელი. ღვიძლისა და პანკრეასის სიმკვრივე განისაზღვრა ულტრაბგერითი ელასტოგრაფიით სისტემით SONEUS P7 (Ultrasign, უკრაინა-შვეიცარია). სტეატომეტრიატარდებოდა ულტრაბგერის ჩაქრობის საშუალო კოეფიციენტის (aUAC) განსაზღვრით SONEUS P7-ის (Ultrasign, უკრაინა-შვეიცარია) მეშვეობით. სიმსუქნის მიხედვით პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი - 59 ბავშვი სიმსუქნით, II ჯგუფი - 42 პაციენტი სიმსუქნის გარეშე. საბაზისო აღწერილობითი ცვლადები გულისხმობდა ასაკს, სქესს, სხეულის მასის ინდექსს, წელის გარშემოწერილობას, ლაბორატორიულ მონაცემებს (სისხლის საერთო ანალიზი, ღვიძლის და პანკრეასის სინჯები, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები). ინსულინის დონე განისაზღვრა იმუნოფლუმეტული ანალიზის მეთოდით HOMA1-IR-ით.

სიმსუქნის მქონე და არმქონე ბავშვების ღვიძლის სიმკვრივის საშუალო მაჩვენებლებმა შეადგინა $4,98 \pm 0,83$ კპა და $4,83 \pm 1,04$ კპა, შესაბამისად ($p > 0,05$). პანკრეასის სიმკვრივის მაჩვენებლები, ასევე, ჯგუფებს შორის არ განსხვავდებოდა - $3,55 \pm 0,81$ კპა და $3,60 \pm 0,448$ კპა, შესაბამისად, ($p > 0,05$). ღვიძლის სიმკვრივის მაჩვენებლები დადებითად კორელირებს სხეულის მასასთან, წელის გარშემოწერილობასთან, HOMA1-IR-სა და aUAC-თან ($p < 0,05$). დადგენილია, რომ ღვიძლის aUAC ასოცირდება ღვიძლის სიმკვრივესთან ($r = 0,25$, $p < 0,05$), ასევე, პანკრეასის aUAC კორელირებს პანკრეასის სიმკვრივის მაჩვენებელთან ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

ულტრაბგერითი ელასტოგრაფიის მონაცემების მიხედვით, სიმსუქნე თავისთავად არ ახდენს გავლენას ღვიძლისა და პანკრეასის სიმკვრივეზე. ეს მაჩვენებელი მეტაბოლურ ცვლილებებთან ასოცირდება. სტეატომეტრია შესაძლოა გამოდგეს სასარგებლო ინსტრუმენტად ფიბროზის/ანთების და სტეატოზის დიფერენცირებისათვის და, შესაბამისად, გაზარდოს ელასტოგრაფიის სპეციფიკურობა.

PECULIARITIES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN

Maharramova S., Kurbanov H.

Azerbaijan National Academy of Sciences Genetic Resources Institute, Baku, Azerbaijan

Currently the role of herpesviruses infections in the structure of congenital infectious pathology has increased. The main viruses are: cytomegalovirus infection (CMV) and the infection caused by herpes simplex virus 1 (HSV-1) and 2 (HSV-2) [1,5,9] and CMV. Its infectious agent is cytomegalovirus (CMV), still far from its decision [1,4,5,6,7]. At present, infectious diseases have ranked first among the causes of newborns death. Despite some progress in pediatrics and immunology, these infections are still one of the main reasons of stillbirths, spontaneous miscarriages, preterm birth, and diseases of newborns as well as child mortality [6]. Taking into account that the leading role has been given to the condition of body defenses as well as the study of the immune status of newborns with CMV and HSV in the implementation of the infectious process, it was dedicated a large number of studies related primarily to adaptive immunity.

In recent years it was gathered information indicating that the defects in the TLR system, a decrease in their expression and function due to mutations of polymorphisms or epigenetic disorders of TLR regulation, which is the basis for the development of immunodeficient states of implementation and generalization of infections [3,4,8,10,12]. In this regard, it is important to study the key mechanisms of immunopathogenesis of congenital CMV and HSV, causing suppression of the immune response and, consequently, leading to generalization and unfavorable outcome of these diseases.

A newborn can be infected in intra-uterine, during delivery or postnatal; in 75-80 % of cases, infection with HSV infection occurs during childbirth, resulting in severe neonatal and postnatal diseases of newborns, often with brain damage [1,5,6]. In recent years, researchers have paid the attention to the infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV-infection), whose contribution to the formation of the pathology of the fetus and newborn requires clarification. These infections (especially their congenital form) are difficult for etiological interpretation of the disease due to the wide spread of pathogens and the presence of "maternal" antibodies of IgG class to herpesviruses, characterized by the absence of pathognomonic signs and polymorphism of symptoms [11]. In the structure of morbidity among infectious diseases, intrauterine infections were registered in 30.9% of cases; the most severe course of the disease had patients with CMV and HSV infections, occurring in the form of mixed infections.

The aim of this work is to optimize the diagnosis of children of the first year of life with herpesvirus infections on the basis of the study of clinical and immunological parallels as well as to establish risk factors.

Material and methods. There were 95 newborns under observation. The observed children were divided into three groups (1st group included children with congenital generalized CMV, and then they were divided into two subgroups; subgroup 1.1 included children with a typical generalized form with complete clinical symptoms and subgroup 1.2 included children with a typical generalized form with incomplete clinical symptoms; group II included children with congenital generalized HSV; and control group included healthy newborns which were born in women with physiological course of pregnancy. The classification of perinatal affection of nervous system has been used in order to evaluate the injury of CNS.

The blood and urine were the material for the study. The diagnosis of CMV and HSV were revealed by the detection of DNA viruses in blood and urine by PCR method in real time.

Determination of allelic variants of TLR genes was performed by PCR method followed by restriction analysis. The diagnosis of CMV and HSV were revealed by the detection of DNA viruses in blood and urine by PCR method in real time using a programmable amplifier with fluorescent detection system "Rotor-Gene" 6000 ("Corbet Research", Australia) and "Ampli-Sens" sets for fluorescent detection, as well as the detection of specific antibodies of IgM class in blood serum from a baby to CMV and VGTG of 1,2 type and with an increase of IgG titres in the dynamics determined by ELISA using standard sets of reagents of "Vector-best" firm (Novosibirsk city).

The concentration of IL-4, IL-6, IFN- γ , IFN- α in blood serum was determined by ELISA method using a set of reagents "Protein contour" (St. Petersburg), IL-8 was determined by the test-system Bender Medsystems» (Austria), IL-12 was determined by the test systems "Biosource" (USA). MCP-1 content was determined by the test-system "Bender Medsystems" (Austria).

The capabilities of the Excel 2010 spreadsheet and application software packages (Megastat and Statistica 6.0) were used to form the database and to conduct statistical research of empirical data. It was used the Mann-Whitney criterion for independent groups and Wilcoxon criterion for dependent groups to determine the statistical validity of the difference between the groups studied. Differences in the compared values were considered to be statically significant at the significance level of $p < 0.05$.

Results and their discussion. The analysis of clinical data revealed that the majority of the observed children were born full term (group I had 63% and group II had 86.4%); 37% of premature babies at the gestation period of 35-37 weeks were born in group Ist and group IInd had 13.6% of premature babies. All mothers of observed children with congenital generalized cytomegalovirus and herpetic infection had severe obstetric and gynecological anamnesis with the same frequency in all groups: 78.3% of mothers showed gynecological diseases (mainly endocervicitis, adnexitis), 71% of women had unfavorable outcomes in previous pregnancies: preterm birth, spontaneous abortion in the early stages, non-developing pregnancy, 94.2% of mothers of observed children had a burdened gestation course (risk of termination of pregnancy, intrauterine fetal hypoxia).

Evaluation of clinical data in the early neonatal period showed that such diseases as hepatitis, pneumonia, hemorrhagic syndrome and pathological loss of body weight ($p < 0.05$) were found out more often in newborns with generalized CMV with full clinical symptoms than in children with incomplete clinical symptoms; encephalomeningitis and myocarditis were diagnosed only in newborns with complete clinical symptoms (6.9% and 10.3% respectively). Respiratory syndrome (62.1% and 22.2%, respectively) and hemorrhagic syndrome (44.8% and 11.1%, respectively) were found with high frequency. In patients with HSV, the following diseases were detected: pneumonia (31.8%), myocarditis (18.2%), hepatitis (13.6%), meningoencephalitis (4.6%). All newborns with CMV and HSV had central nervous system affliction.

Observation in dynamics helped to reveal that clinical symptoms persisted at 23.4% of children with CMV and primarily with full clinical symptoms by the end of the acute period of the disease (three months of life) and at 27.3% of children with HSV.

Upon studying of the mechanisms of congenital immunity, that are the first line of protection of the body from various pathogens, it was found out that in subgroup 1.1 with newborns with generalized CMV there was a significant decrease in the expression TLR-2 (CD282+) on peripheral blood monocytes in the early neonatal period in comparison with the control group and subgroup 1.2 (45,4±8,9%, 76,2±5,6% and 65,1 ±6,1%, respectively). It was revealed the inverse correlation with the level of viral load ($g=0.81$, $p<0.05$). Similar changes were typical for TLR-6 (CD 14 + CD286+) (44,6±5,9%, 61,1±M% and 57,8±2,2%, respectively), which explains the high sensitivity of TLR-2 and TLR-6 to cytomegalovirus. The newborns of group II with HSV also showed a significant decrease in TLR-2 expression (CD282+) in comparison with the control group (43.8±8.3% and 76.2±5.6%, respectively), which is consistent with the liter data X.D. Yao and K.L. Rosenthal (2011) on the inhibition of HSV 1.2 TLR-2 and a decrease in the antiviral immune response. The direct correlation dependence between the level of TLR-2 expression and IL-12 production ($r=0.60$, $p<0.05$) was revealed and the inverse CD16+CD95+ ($r=-0.71$, $p<0.05$), as well as with IFN- γ ($r=-0.60$, $p<0.05$).

The total number of T-lymphocytes in the early neonatal period in subgroup 1.1 was significantly lower than in the control group and subgroup 1.2 (45,9±7,1%, 69,3*7,5% and 64,6 + 10,7 respectively) ($p<0.05$). Similar changes were found in infants of group II relative to the control group (52.4±2.1% and 69.3±7.5%, respectively). The decrease in the number of CD4+ that was found in the subgroup 1.1 in comparison with the control group and the subgroup 1.2, was accompanied by a reduction of immunoregulatory index ($p<0.05$).

Comparison of the average values of natural killer cells CD 16+ in newborns with CMV of the subgroup 1.1. has revealed a significant decrease in their number compared to the control group and subgroup 1.2 (1,9±0,3%, 3,4±0,8% and 4,4 + 0,3% respectively, $p<0.05$). The direct correlation between the amount of CD16+ and TLR-2 expression ($g=0.88$, $p<0.05$) and the inverse correlation dependence together with the level of viral load ($g=-0.63$, $p<0.05$) was revealed, which is associated with a decrease in the synthesis of IFN and the direct damaging effect of the virus on the immune system cells (T. L. Arnon, 2005). Upon studying of the functional activity of peripheral blood lymphocytes in newborns of group II with HSV, there was a significant decrease in CD16+CD25+ in comparison with the control group (0.1±0.06% and 0.4±0.07%, respectively, $p<0.05$), which leads to a reduction in the cytotoxic activity of natural killer cells and a decrease in the synthesis of IFN- γ and IFN- α . The subgroup with incomplete clinical symptoms of CMV was characterized by an increase in CD 25+ on the surface of CD 16+ relative to the control (1.1 ±0.4% and 0.4±0.07%, respectively $p<0.05$).

Analysis of the number of T-regulatory cells has revealed their significant increase in newborns with generalized CMV in subgroup 1.1 in comparison with the control group and subgroup 1.2 (3,4±0,6%, 1,9±0,3% and 2,2 + 0,1%, respectively $p<0.05$). Children with generalized HSV (group II) also showed a significant increase in comparison with the control group (3.3±0.4% and 1.9±0.3%, respectively). It was revealed the inverse correlation dependence of T-regulatory cells content and CD4+ lymphocytes ($g=0.82$, $p<0.05$). These data confirm S. Suvas' opin-

ion (2004) on suppression of immune response to HSV 1,2 and CMV in newborns with T-regulatory cells.

The study of the processes of late activation of lymphocytes in the early neonatal period revealed that the patients with CMV of subgroup 1.1 had statistically significant differences in CD95+ expression on the surface of CD 16+ in comparison with the control group and subgroup 1.2, (4,8±0,4%, 3,0±0,4% and 3.2±0.3%, respectively $p<0.05$). In addition, it was revealed the strengthening of the early (9,6±1,4%, 5,8±0,9% and 5.2±0.6%, respectively $p<0.05$) and late apoptosis markers (1,0±0,2%, 0,1±0,03% and 0,1+ 0,03, respectively $p<0.05$) in subgroup 1.1 in comparison with the control group and subgroup 1.2. The newborns with HSV (group II) also shown a significant increase in relation to the control of the early (8.4±1.3% and 5.8±0.9%, respectively) and late apoptosis markers (0.9±0.5% and 0.1±0.03%, respectively), ($p<0.05$). Our results confirm A. Iannello's data (2011) on the stimulating effect of herpesviruses on the processes of apoptosis of immunocompetent cells.

Analysis of the results of IFN- α level study in blood serum showed that there was a significant decrease in its level in children with CMV in the early neonatal period in subgroup 1.1 and 1.2 in comparison with the control group ($p<0.05$). The level of IFN- α in children with HSV was 1.7 times lower in comparison with the control group ($p<0.05$), which may be the result of significantly lower TLR-2 expression level revealed by us. Analysis of IFN- γ showed that the concentration in the early neonatal period in children with CMV of subgroup 1.1 was 2.4 times lower than in the control group ($p<0.05$). A direct correlation dependence between the content of IFN- γ and CD16+ ($g=0.80$, $p<0.05$) has been revealed, and it confirms the decrease in the functional activity of natural killer cells. The level of IFN- γ in children of the II group with generalized HSV was 2.2 times lower in comparison with the control group ($p<0.01$).

In our study, both for CMV in subgroup 1.1 and 1.2 and for HSV in group II, the IL-6 content significantly exceeded the control group indicators ($p<0.05$). These changes may lead to a shift in the differentiation of T-helpers in the direction of Th2, which does not provide an effective antiviral immune response.

The children from subgroup 1.1 had level of IL-8 2.7 times higher in comparison with the control group ($p<0.05$) and 1.8 times higher than subgroup 1.2 ($p<0.05$). It was revealed a direct correlation dependence between the content of IL-8 and the level of viral load ($g=0.81$, $p<0.05$). Our data are consistent with N. Saederup's studies (2002) on the enhancement of IL-8 synthesis under the influence of cytomegalovirus.

The content of MCP-1 in blood serum of newborns from subgroup 1.1 was significantly higher than in the control group ($p<0.05$). Its content in group II was also significantly higher than in the control group, which is consistent with C. Papadopoulou's data (2008) that CMV and HSV may use chemokine receptors in order to control virus replication.

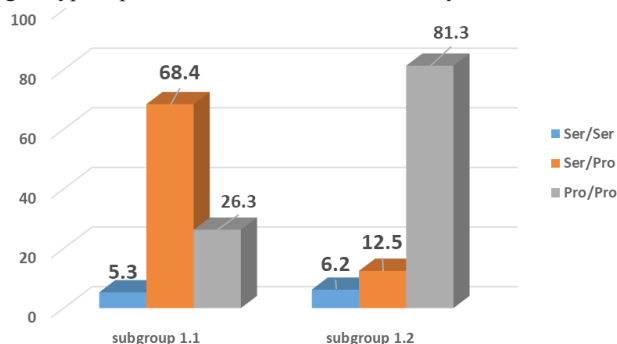
The decrease of IL-12 level in newborns from group II, regarding control ($p<0.05$) leads to a violation of the formation of the connection between the mechanisms of non-specific protection and specific immunity.

The level of IL-4 in children from subgroup 1.1 and group II was 3.6 and 4.0 times higher than in the control group, ($p<0.05$), and it reflects the dominance of anti-inflammatory cytokines and leads to a decrease in anti-infectious protection.

In comparison with the early neonatal period there was a significant increase in T-lymphocytes and HLA-DR ($p<0.05$), and decrease in IL-8 ($p<0.05$) in the dynamics of the disease in children with CMV from subgroup 1,1 to 1 month of life.

The level of CD4+, CD16+, TLR-2, IFN- α , ($p < 0,05$) increased only by 3 months of life. To the first month of life subgroup 1.2 shown that the IFN- α indicators significantly exceeded its level in comparison with the early neonatal period ($p < 0,05$); there was a decrease in IL-8, IL-6 products. By three-month IFN- γ indicators had been progressively increasing. By first month of life the children with HSV from group II had a significant decrease in CD16+CD95+ and increase in expression of TLR-2 ($p < 0,05$) in comparison with the early neonatal period.

There was increasing of CD3, IFN- α , IL-12, ($p < 0,05$) by three months of life. When analyzing the frequencies of polymorphisms of TLR genes (Fig. 1) with generalized CMV depending on the severity of the condition, it was found out that the genotype frequency of Ser/Pro of TLR-6 gene was found significantly more often (68.4% and 12.5%, respectively $p < 0,05$), and genotype Pro/Pro of TLR-6 gene less frequently (26.3% and 81.3%, respectively $p < 0,05$) in the subgroup of children with full clinical symptoms CMV (subgroup 1.1) in comparison with the subgroup of children with incomplete clinical symptoms (subgroup 1.2). Thus, a carrier of allele of Ser gene of TLR-6 has the higher risk of more severe course of CMV and Pro/Pro genotype is protective in relation to the severity of CMV course.



Δ - significance of differences compared to the group 1.2 ($p < 0,05$)

Fig. 1. Distribution of Ser/Pro genotype frequency of TLR-6 gene in the patients from subgroup 1.2

There was a significant difference in distribution of Arg-753Gln genotype of TLR-6 gene in the group of children with HSV (group II) in comparison with the control group (26,3% and 3,8%, respectively), ($p < 0,05$), (Fig. 2).

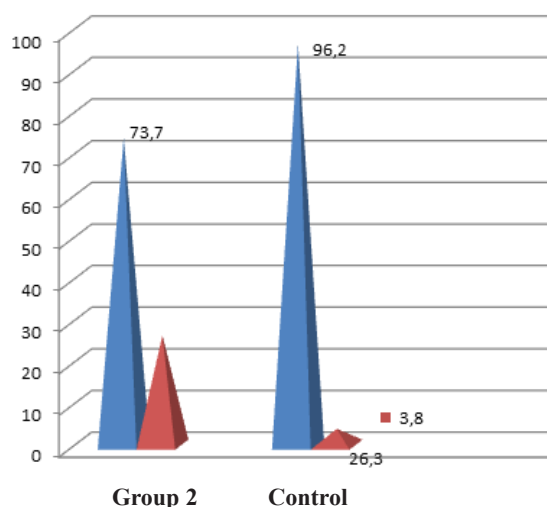


Fig. 2. Distribution of frequencies of genotypes of TLR-2 gene in patients from groups 2

Thus, allelic variants of the TLR-2 gene at the points of Arg-753Gln polymorphism can be the genetic markers of the risk of severe generalized form of HSV in newborns. Taking into account the identified pathogenetic mechanisms of generalized CMV and HSV development and based on the analysis of diagnostic and prognostic significance of tests, we have developed criteria for the formation of generalized CMV with full clinical symptoms (increase of CD16+CD95+ levels, and the development of generalized HSV (reduction in TLR-2 expression, reduction in CD16+CD25+ and increase in IL-6 level), and also it was developed prognostic markers of persistent preservation of clinical symptomatology by the end of acute period of disease with CMV (reduction in IFN- γ level) and with HSV (increase in the content of T-regulatory cells). Taking into account the identified pathogenetic mechanisms of generalized CMV and HSV development and on the basis of analysis of diagnostic and prognostic significance of the tests, we have developed the criteria for the formation of generalized CMV with full clinical symptoms as well as the development of generalized HSV (reduction in TLR-2 expression, reduction in CD16+CD25+ and increase in IL-6 level). Also, we have developed the prognostic markers of persistent preservation of clinical symptomatology by the end of acute period of disease with CMV (reduction in IFN- γ level) and with HSV (increase in the content of T-regulatory cells).

By the end of acute period of disease with CMV (reduction in IFN- γ level) and with HSV (increase in the content of T-regulatory cells). Taking into account the identified pathogenetic mechanisms of generalized CMV and HSV development and based on the analysis of diagnostic and prognostic significance of tests, we have developed criteria for the formation of generalized CMV with full clinical symptoms and the development of generalized HSV (reduction in TLR-2 expression, reduction in CD16+CD25+ and increase in IL-6 level), and also it was developed prognostic markers of persistent preservation of clinical symptomatology by the end of acute period of disease with CMV (reduction in IFN- γ level) and with HSV (increase in the content of T-regulatory cells). The spectrum of bacterial agents of pneumonia in patients with defects of humoral immunity is almost the same as in immunocompetent children, and the severity of the disease is determined by the inability of the immune system to respond adequately to the pathogen. In children with primary defects of the immune system suffering from chronic bronchopulmonary diseases, and children without immunodeficiency, suffering from chronic pneumonia, the microbial flora of bronchial secretions is not different.

The common denominator of lung affection in children with primary immunodeficient disorders are the following clinical signs: severe, long recurrent pneumonia, with a tendency to spread, progression, septic complications, the rapid development of restricted pulmonary fibrosis, distortion of bronchi and bronchiectasis. At the same time, it is possible to distinguish certain differences in the course of the pathological process in the lungs, depending on the type of immunological insufficiency. The most severe acute pneumonia in early childhood and often in the first months of life is observed in patients with combined immunological insufficiency or in violations of only humoral immune response. Such patients have rapidly developing pneumonia, with a rapid and persistent increase in temperature, reaching 39°C - 39.5°C and a sharp deterioration of health condition. As a rule, a bronchopulmonary process is common and multisegmental. The most common combination of lesions of the lower and middle lobes of the right lung or lower lobe and lingular segments of the left lung. The bilateral lesions of

the lungs are more common. Usually, such patients have rapidly developed multisegmental pulmonary fibrosis or more often atelectatic pulmonary fibrosis, deformation of the bronchopulmonary tree and the early development of bronchiectasis.

For the first time it was carried out a comprehensive study of the regional features of molecular and genetic disposition to respiratory diseases in children according to 3 polymorphisms of PRO genes and anti-inflammatory cytokines, using modern molecular and biological methods. It was found out, that depending on age, 590 CT polymorphisms of IL-4 gene were associated with the risk of acute pulmonary disease in children. Polymorphisms-308 G/A of the TNF α gene is a protective factor against allergic bronchitis and pneumonia in infants.

These data offer an additional opportunity to assess the predictors of bronchopulmonary pathology in children. They can serve as an objective criterion for the formation of risk groups for lung diseases in children and the development of individual differentiated programs of primary and secondary prevention, taking into account the data of hepatotyping.

Thus, the obtained data, showed the failure of adaptive and compensatory mechanisms against the background of increased antigen load. Low level of the examined cytokines or their significant reduction in dynamics on the background of increasing symptoms may indicate the depletion of the immune system reserves and its paralysis that accompanied both by a decrease in the number of immuno-competent cells that producing cytokines, and a decline in their functional activity.

Conclusion. 1. It was found out, that risk factors for development of herpesvirus infections in children, and complicated obstetric history should be referred to such risk factors, the presence of chronic inflammatory diseases of the urogenital tract, hormonal and chronic fetoplacental insufficiency.

2. Herpesvirus infections are accompanied by a frequent central nervous system affliction, which determines the severity of a child's condition. The most severe clinical findings involve various organs and systems is observed in herpetic infection associated with bacterial infections, which leads to more frequent generalization of the process.

3. Assessment of the cytokine system based on determination of TNF- α , IL-4 and IFN- α content in blood serum is of great diagnostic and prognostic importance.

REFERENCES

1. Barycheva R.I. Peculiarities of adaptation of young children with congenital cytomegalovirus infection// The Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics, 2004, №3, p. 48-54.
2. Budchanov Y.I. Genetics of bronchial asthma//Practical medicine, 2010, v. 45, № 6, p. 19-21.
3. Gankovskaya O.A. Investigation of association of polymorphic markers of TLR2 and TLR9 genes with preterm birth and intrauterine infection// Medical immunology, 2010, № 1-2, p. 87-94.
4. Kovalchuk L.V., Khoreyeva M.V. et al. Receptors of innate immunity: approaches to quantitative and functional TLR evaluation of a human// Immunopathology and clinical immunology 2008, №, p. 223-227.
5. Kudashov N.I. Peculiarities of herpetic brain damage therapy in newborns // Russian medical magazine - 2005, v.13, p. 1158-1163.
6. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., et al. Habitual noncarrying of pregnancy, infection, innate immunity M.: GEOTAR-Media, 2007, p. 196
7. Malkova E.M., Pomogayeva A.P., Kravets E.B., et al. Intrauterine infections in newborns: the use of gene diagnostic, clinical features and treatment approaches // Pediatrics – 2003, № 1,36-40.
8. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzullina R.A., et al. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes// Practical medicine, 2010, v.45, № 6, p. 41-43.
9. Tolstopyatova M.A., Buslayev G.A., Kozlov I.G. The role of innate immunity receptors in the development of infectious pathology in newborns // Pediatrics - 2009, № 1, p. 115-120.
10. Annunziato F., Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype //Eur. J. Immunol., 2010, vol. 40 №12, p.3312-3316 .
11. Kabesch M., Tzotcheva I., Carr D., et al., A complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood // J. Allergy ClinImmunol. 2003, 112, № 5 , p. 893-898.
12. Melern E., Pershagen Pathophysiology of asthma: lessons from genetic research with particular focus on severe asthma// J. of Internal Medicine. 2012, vol. 272, № 2 , p. 108-120.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HERPESVIRUS INFECTIONS IN CHILDREN

Maharramova S., Kurbanov H.

Azerbaijan National Academy of Sciences Genetic Resources Institute, Baku, Azerbaijan

Aimed at optimization of herpes viral infections diagnosis, 186 babies who had mono- or mixed herpes viral infections were examined. Their blood, liquor, urine, saliva and materials that were scrapped off in the damaged focus (skin, mucous membrane of the mouth) were studied by methods of IFA, RIF,PCR. Clinical and immunologic parallels were studied. Levels of TNF- α , IL-4 and IFN- α in blood serum and in liquor were assessed. Generalized form of mixed infection was characterized by low contents of TNF- α , IL-4 and IFN- α in blood serum and higher of TNF- α in the liquor which in the setting of increased antigen load pointed to the disruption of mechanisms of adaptation and compensation and bad prognosis.

Keywords: herpes viral infections, mix infection, children.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СМЕШАННЫХ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Магеррамова С.Х., Курбанов Г.А.

Институт генетических ресурсов Национальной академии наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

С целью оптимизации диагностики вирусных инфекций герпеса обследовано 186 детей с моно- или смешанными герпесвирусными инфекциями. Кровь, ликвор, моча, слюна и материалы, которые были взяты с поврежденного очага (кожа, слизистая оболочка рта) исследованы методами IFA, RIF, PCR. Изучены клинические и иммунологические параллели. Проведена оценка уровней TNF- α , IL-4 и IFN- α в сыворотке крови и ликворе. Генерализованная форма смешанной инфекции характеризовалась низким содержанием TNF- α , IL-4 и IFN- α в сыворотке крови и более высоким уровнем TNF- α в ликворе, что в условиях повышенной нагрузки антигеном указывает на нарушение механизмов адаптации и компенсации, а также на нежелательный прогноз.

რეზიუმე

შერეული ჰერპესვირუსული ინფექციების კლინიკურ-იმუნოლოგიური მახასიათებლები ბავშვებში

ს.მაგერამოვა, ჰ.კურბანოვი

აზერბაიჯანის ეროვნული მეცნიერებათა აკადემია, გენეტიკური რესურსების ინსტიტუტი, ბაქო, აზერბაიჯანი

ჰერპესვირუსული ინფექციების დიაგნოსტიკის ოპტიმიზაციის მიზნით გამოკვლეულია 186 ბავშვი, რომელთაც აღენიშნებოდათ მონო- ან შერეული

ჰერპესვირუსული ინფექცია. მათი სისხლი, ლიქორი, შარდი, ნერწყვი და მასალა დაზიანებული კერებიდან (კანი, ლორწოვანი გარსი) გამოკვლეულია IFA, RIF, PCR მეთოდებით. შესწავლილია კლინიკური და იმუნოლოგიური პარამეტრები. შეფასდა TNF- α , IL-4 და IFN- α დონეები სისხლის შრატში და ლიქორში. შერეული ინფექციის გენერალიზებული ფორმა ხასიათდება TNF- α , IL-4 და IFN- α -ს დაბალი დონით სისხლის შრატში და TNF- α მაღალი შემცველობით ლიქორში, რაც ანტიგენით დატვირთვის გაძლიერების ფონზე მიუთითებდა ადაპტაციის და კომპენსაციის მექანიზმების დარღვევასა და ცუდ პროგნოზზე.

НОВЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

¹Ивардава М.И., ²Сичинава И.В.

¹ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; ²Университетская детская клиническая больница, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Институт здоровья детей, кафедра детских болезней, Россия

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой патологическое состояние, обусловленное развитием специфического иммунного ответа на определенные пищевые продукты [1]. Такой ответ может быть опосредованным иммуноглобулином E (IgE) (немедленная реакция), IgE-неопосредованным (замедленная реакция) или смешанным. Работы последних лет свидетельствуют, что IgE-опосредованная ПА является весьма распространенной патологией, которая отмечается почти у 10% детей [2], при этом в последние десятилетия ее частота возрастает [3,4].

Являясь бременем для многих семей, ПА вынуждает их членов принимать значительные диетические и социальные ограничения, сопровождается чувством тревоги и страха развития случайных реакций и, как следствие, приводит к снижению качества жизни больших контингентов населения [5]. В тоже время некоторые варианты ПА на молоко, яйцо, пшеницу и сою обычно проходят в детском и подростковом возрасте, другие - такие как аллергия на арахис, лесной орех, рыбу и моллюски, редко исчезают и характеризуются тенденцией к пожизненным проявлениям. При отсутствии окончательного излечения в настоящее время эффективный контроль IgE-опосредованной пищевой аллергии основан на просвещении пациентов и членов их семей, строгом исключении аллергена из употребления, быстрой диагностике и лечении аллергических реакций. Однако соблюдение диеты и самостоятельное лечение характеризуются низким комплайенсом, особенно у подростков [6].

В последнее время предложены более активные подходы к лечению ПА, которые включают раннее введение в рацион потенциально аллергенных пищевых продуктов, а также иммунотерапию, направлены на предотвращение развития патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и восстановление или индукцию иммунной толерантности в отношении пищевых аллергенов.

Цель исследования - анализ данных литературы об используемых в настоящее время и перспективных подходах к лечению пищевой аллергии у детей.

Аллерген-специфическая терапия ПА (АСТ-ПА) включает воздействие на организм путем использования постепенно увеличивающихся доз продуктов с аллергенами. В идеале этот вид лечения позволяет расширить набор употребляемых продуктов, на которые не проявляется реакция (т.е. десенсибилизировать организм), снижая риск развития потенциально опасных для жизни аллергических реакций в случае их случайного приема внутрь [7].

Однако основной целью АСТ-ПА является достижение отсутствия симптомов после приема обычной порции пищевого продукта, являющегося причиной этого состояния вследствие развития толерантности к пище, а также сохранение эффективности терапии после ее прекращения. Достижение постоянной толерантности по-прежнему является одной из нерешенных задач АСТ-ПА, в связи с чем рекомендуется периодически добавлять аллергенные продукты в пищу для поддержания эффекта десенсибилизации [8].

Чаще всего в исследованиях, посвященных этому виду лечения ПА, в качестве пищевых аллергенов используются коровье молоко, куриные яйца и арахис. Показана также роль таких продуктов, как персик, фундук, пшеница, киви [9]. При этом используются такие пути введения аллергенов, как ОИТ (пероральная иммунотерапия), SLIT (сублингвальная иммунотерапия) и ЕПИТ (эпидермальная иммунотерапия) [10].

При ОИТ общее количество пищи постепенно увеличивается до тех пор, пока продукт, вызывающий ПА, не переносится в обычных дозах. Исследования этого подхода к лечению продемонстрировали его клиническую эффективность. Вероятность достижения десенсибилизации оценивается на уровне 90%, однако перспектива метода осложняется воз-

возможностью развития нежелательных явлений при приеме пищевых продуктов, являющихся причиной ПА [11]. Ввиду отсутствия стандартов при проведении ОИТ до настоящего времени используются преимущественно свежие продукты.

Tordesillas L. и соавт. [12] представлены результаты первого многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования третьей фазы об использовании недавно разработанного перорального продукта, профиль которого соответствует таковому для белка арахиса. Продемонстрированы удовлетворительные результаты по уровням безопасности и эффективности этого продукта. Кроме того, для снижения побочных эффектов предложен вариант пероральной иммунотерапии (GIDOIT) путем перорального приема и доставки арахиса в герметичных капсулах непосредственно в ЖКТ [11].

Согласно рекомендациям Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) для IgE-опосредованной пищевой аллергии рекомендуется проведение ОИТ при персистирующей аллергии на коровье молоко, куриное яйцо или арахис у детей в возрасте от 4 до 5 лет (степень рекомендации А) [11].

При проведении сублингвальной иммунотерапии используется более низкая дозировка аллергена, чем при пероральной терапии, что позволяет снизить риск развития побочных реакций. Однако, скорость успешной десенсибилизации при проведении SLIT ниже, чем при ОИТ [9].

При ЕПИТ на кожу наносится аллергеносодержащий пластырь для того, чтобы обеспечить поглощение аллергена пищевым белком дендритными клетками дермы, которые после миграции в локальные дренирующие лимфатические узлы осуществляют функцию представления антигена и способствуют генерации регуляторных Т (T-reg)-клеток [10]. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное на 74 пациентах с аллергией на арахис в возрасте 4–25 лет, показало оптимальный профиль безопасности этого метода, при этом отмечались только местные реакции в месте применения, случаев анафилаксии не отмечено. Спустя 52 недели от начала исследования результат охарактеризован в целом как удовлетворительный с наиболее высоким ответом на лечение у детей в возрасте 4–11 лет [13].

Ожидается, что результаты продолжающегося третьего этапа клинических исследований у детей с аллергией на арахис позволят лучше охарактеризовать оптимальных кандидатов для проведения такого рода терапии с помощью ЕПИТ, а также оптимальную продолжительность лечения [14].

АСТ-ПА по сей день является единственным потенциально эффективным методом IgE-опосредованной ПА. В отношении побочных эффектов летальных исходов до настоящего времени не зафиксировано, однако относительно часто наблюдаются системные реакции [7]. В этом контексте для снижения риска развития аллергических реакций во время проведения АСТ предпринимаются попытки применения биологических препаратов, например, омализумаба [15,16].

Применение препаратов на основе анти-IgE моноклональных антител (омализумаб) рассматривается в качестве перспективного метода лечения пациентов с проявлениями угрожающей жизни анафилаксии, а также с сопутствующей бронхиальной астмой. У пациентов, страдающих множественной и сопутствующей ПА, в качестве перспективного подхода рассматривается неспецифическая аллергенная терапия. При этом в качестве мишеней такого метода лечения рассматриваются цитокины, гены, Toll-подобные рецепторы (TLR), IgE.

Антицитокиновая терапия. Выдвинуто предположение о возможности блокирования ПА путем воздействия на цитокины [24]. В экспериментальной модели мышам вводились *Lactococcus lactis*, трансфецированные для секреции интерлейкина (ИЛ)-10, что, как было показано, обеспечивает защиту от пищевой анафилаксии [17]. Аналогичные результаты получены после введения рекомбинантного мышинного ИЛ-21 в модели сенсibilизации к арахису на мышах. Отмечено отсутствие развития анафилактической реакции, при этом наблюдалось значительное снижение уровней общего и специфического уровня IgE в сыворотке [18].

В модели пищевой аллергии у мышей пероральное введение трансформирующего фактора роста-бета (TGF- β) позволяло приобрести толерантность к овальбумину, что оценивалось по снижению специфических к овальбумину IgE и IgG1. При этом отмечалось снижение реактивности Т-клеток, что подтверждалось снижением частоты развития и выраженности кожной реакции немедленного типа [19]. В рамках плацебо-контролируемого клинического исследования второй фазы по изучению эффективности и безопасности применения препарата на основе антител против ИЛ-33 (ANB020, AnaptysBio, США) у представителей популяции взрослого населения, страдающего аллергией на арахис, продемонстрированы удовлетворительные результаты [20]. Однако по сей день не проведено клиническое исследование (КИ) по изучению эффективности антицитокиновой терапии при ПА у детей [21].

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой класс рецепторов, экспрессируемых на дендритных клетках (ДК) и макрофагах, которые после активации иммунного ответа усиливают толерогенный ответ и восстанавливают баланс Т-хелперов (Th)1/Th2 при Th2-опосредованных аллергических расстройствах [22].

TLR могут стимулироваться микробными липополисахаридами, а также специфическими агонистами, такими как агонист TLR7 R848 [23], олигодезоксинуклеотид CpG-агониста TLR9 [24] и монофосфориллипид А-агониста TLR4 [25]. Однако к настоящему времени представлены только результаты экспериментальных исследований агониста TLR9 в мышинной модели ПА. Показано, что после перорального введения вещества наблюдалось уменьшение выраженности воспаления в ЖКТ, снижение уровня специфических для арахиса IgE, при этом отсутствовали случаи развития арахисовой анафилаксии [25].

Клеточные мишени. В качестве перспективных мишеней для клеточной терапии предложен ряд кандидатов, при этом рассматривается воздействие на клетки кишечного эпителия (IEC), ДК и T-reg, приводящее к развитию иммунотолерантности, ингибированию транспорта IgE и уменьшению выраженности воспаления, вызванного Th2 [26].

Первое исследование анти-IgE-терапии для лечения ПА проведено в рамках двойного слепого рандомизированного исследования с использованием анти-IgE-антител (TNX-901) в дозах 150, 300 или 450 мг у 84 пациентов с реакцией на арахис.

В одном из клинических исследований у 14 взрослых в возрасте от 18 до 50 лет продемонстрировано значительное увеличение средней переносимой дозы арахисового белка (с 80 до 5080 мг) после 6 месяцев приема омализумаба, однако при этом введение антигистаминных препаратов и адреналина требовалось 10 пациентам из 14 [27].

Проведено два двойных слепых плацебо-контролируемых КИ с включением пациентов в возрасте 7–25 лет с аллергией на арахис [39] или коровье молоко [28] с использованием

омализумаба в сочетании с быстрой пероральной десенсибилизацией. Участникам исследования вводили препарат в течение от 2 до 5 месяцев, затем продолжали лечение до тех пор, пока не была достигнута поддерживающая доза ОИТ. В первом исследовании толерантность развилась у 92% пациентов, но у 46% детей отмечались побочные эффекты от умеренной до тяжелой степени [29].

В другое КИ первой фазы включено 25 детей, средний возраст 7 лет, с множественной ПА. Участники получали перорально до 5 аллергенов одновременно с омализумабом. Анти-IgE-терапию проводили в течение 8 недель до и 8 недель после начала ОИТ. Частота побочных реакций составила 5,3%. При этом более чем в 90% случаев эти проявления были легкими, и только у одного пациента отмечена тяжелая реакция, потребовавшая введения адреналина [16].

Оценка специфической роли омализумаба в развитии толерантности выполнена в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором осуществлялось сравнение омализумаба с плацебо в качестве дополнительной терапии при ОИТ у 57 пациентов в возрасте от 7 до 32 лет с тяжелой аллергией на коровье молоко.

Во время периода вымывания участники получали омализумаб в течение 4 месяцев и впоследствии продолжали лечение до достижения поддерживающей дозы ОИТ (спустя 28 месяцев). В группе пациентов, получавших омализумаб, наблюдалась значительно меньшая частота реакций, требующих применения адреналина, в сравнении с группой, получавшей плацебо (2 против 18 доз) [15]. По мнению Bedoret et al. [30], анергия специфических в отношении молока CD4-T-клеток может быть связана с опосредованной омализумабом десенсибилизацией аллергена.

Пробиотики. Использование пробиотиков в профилактике или лечении ПА основано на представлениях о колонизации ЖКТ полезными микроорганизмами. В качестве механизмов действия пробиотиков рассматриваются иммуномодуляция, усиление секреции кишечного муцина, а также выработка соединений, ингибирующих рост других бактерий [31].

После обнадеживающих экспериментальных результатов [32,33] проведено несколько КИ по изучению эффективности пробиотиков в отношении профилактики и лечения ПА [34]. Для изучения возможности применения пробиотиков в качестве метода профилактики ПА проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на беременных, которые получали либо *Lactobacillus GG* (LGG), либо плацебо в течение последних 4 недель беременности и во время последующего кормления грудью до 3 месяцев. В основной группе пациентов наблюдались более высокие уровни TGF- β в сыворотке, а также более низкая частота развития атопической экземы в сравнении с контрольной группой [35]. Однако в 4-летнем рандомизированном плацебо-контролируемом КИ как пренатальный, так и постнатальный прием пробиотиков беременными не оказывал какого-либо влияния на сенсibilизацию IgE организма к пище или аллергенам окружающей среды [36].

Систематический обзор и мета-анализ, проведенный Zhang et al., в котором оцениваются результаты 17 исследований с участием 2947 детей, показал, что пробиотики при введении пренатально беременной и постнатально ребенку значительно снижают риск атопии: относительный риск (ОР) составил 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,92.

КИ, в которых оценивалось применение пробиотиков с LGG в сочетании с гидролизованым казеином у детей с аллергией на молоко, продемонстрировали повышение частоты разрешения аллергии на молоко после 1 [38], 6 [39] и 12 месяцев [40] в сравнении с контрольной группой. Клиническое улучшение зарегистрировано спустя 6 и 12 месяцев наблюдения в экспериментальной группе в сравнении с контрольной группой [38]. Однако в течение 12 месяцев различий по уровню частоты толерантности к коровьему молоку не отмечено [39].

С учетом мнения о том, что преимущества пробиотиков обусловлены их способностью восстанавливать естественный баланс кишечных бактерий, Berni et al. [40] проверили эту гипотезу путем сравнения характеристик стула у детей с аллергией на коровье молоко и у здоровых детей до и после лечения интенсивно гидролизованной смесью с LGG или без него. Авторы отметили, что у детей с развившейся иммунной толерантностью кишечная микробиота была обогащена *Bifidobacterium* и *Roseburia*, в ней были выявлены более высокие концентрации бутирата жирной кислоты с короткой цепью. На основании этих данных исследователи выдвинули гипотезу о том, что пробиотики посредством модуляции экосистемы «хозяин-кишечник» и, следовательно, местного метаболизма, положительно влияют на микробный профиль кишечника, характерный для развития толерантности [40].

Оценено исходное присутствие *Bifidobacterium longum* BB536 (BL), *Bifidobacterium breve* M-16V (BB) и *Bifidobacterium infantis* M-63 (BI) у детей в возрасте 10–14 месяцев с IgE-опосредованной аллергией на коровье молоко до, во время и после введения пробиотиков с несколькими штаммами, содержащих 3,53109 UFC BL, BB и BI.

После введения пробиотиков наблюдалось значительное увеличение концентрации BI, что свидетельствует о благоприятном действии пробиотиков [41]. Обоснование влияния пробиотиков также рассмотрено и в отношении других пищевых аллергенов, включая аллергию на арахис.

Эффект пробиотиков в качестве адьюванта был оценен в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном КИ с участием педиатрических пациентов (1–10 лет), страдающих аллергией на арахис. Совместное введение *L. rhamnosus* CGMCC1.3724 и арахиса сопровождалось длительной десенсибилизацией и снижением сыровоточных уровней IgE [42]. Эти положительные эффекты сохранялись с течением времени. Последующее исследование спустя 4 года после прекращения лечения показало, что пациенты из группы, получавшей пробиотик и ОИТ, достоверно чаще, чем участники исследования из группы плацебо, продолжали принимать в составе пищи арахис ($p=0,001$) [42].

Генная терапия. В качестве перспективы лечения ПА рассматриваются используемые для переноса генов векторы аденоассоциированных вирусов (AAV). Эти векторы способствуют постоянному высвобождению анти-человеческого IgE, что обеспечивает постоянную защиту организма [43]. Эта гипотеза проверена с использованием гуманизированной мышиной модели аллергии на арахис, в результате показано, что однократное введение вектора AAVrh.10anti-hIgE обеспечивает защиту от пищевой анафилаксии посредством длительного и постоянного высвобождения IgE. По мнению авторов, эффективность такого метода представляется потенциально переносимой и применимой к другим пищевым аллергенам, что открывает новую эру контроля и лечения пищевой аллергии.

Заключение. Наблюдаемый в последние десятилетия рост заболеваемости ПА требует разработки и внедрения в клиническую практику эффективных и безопасных терапевтических стратегий. Одним из новых вариантов патогенетически обоснованной терапии ПА рассматривается применение биологических препаратов, повышающих возможность достижения иммунной толерантности к пищевым антигенам. По результатам ряда КИ получены и продемонстрированы обнадеживающие результаты такого подхода.

Современные протоколы лечения ПА предполагают также использование антител против IgE в качестве дополнительной терапии с помощью ОИТ, при этом продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности данного метода лечения. Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальной дозы, продолжительности лечения и долгосрочных эффектов биопрепаратов, применяемых в качестве монотерапии или в комбинации с ОИТ. Целесообразным также представляется рассмотрение возможностей использования ряда неаллергенспецифичных молекул-цитоклинов, TLR, различных популяций клеток, пробиотиков и генной терапии в качестве потенциальных мишеней для лечения пациентов с множественной пищевой аллергией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., Arshad S.H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 1105–1118.
2. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E., Gurrin L.C., Lowe A.J., Ponsonby A.L., Wake M., Tang M.L., Dharmage S.C., Allen K.J. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 668–676.
3. Loke P., Koplin J., Beck C., Fiel M., Dharmage S.C., Tang M.L., Allen K.J. Statewide prevalence of school children at risk of anaphylaxis and rate of adrenaline auto-injector activation in Victorian government schools, Australia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 529–535.
4. Sicherer S.H., Munoz-Furlong A., Godbold J.H., Sampson H.A. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 1322–1326.
5. Herbert L., Shemesh E., Bender B. Clinical management of psychosocial concerns related to food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4: 205–213.
6. Jones C.J., Llewellyn C.D., Frew A.J., Du Toit G., Mukhopadhyay S., Smith H. Factors associated with good adherence to self-care behaviors amongst adolescents with food allergy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26: 111–118.
7. Nurmatov U., Dhimi S., Arasi S., Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Muraro A., Roberts G., Akdis C., Alvaro-Lozano M., Beyer K., et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017, 72, 1133–1147.
8. Gernez Y., Nowak-Węgrzyn A. Immunotherapy for Food Allergy: Are We There Yet? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017, 5, 250–272.
9. Pajno G.B., Castagnoli R., Muraro A., Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Arasi S. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: There is a measure in everything to a proper proportion of therapy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019.
10. Jones S.M., Burks A.W., Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: Oral, sublingual, and epicutaneous. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014, 133, 318–323.
11. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., Roberts G., Akdis C.A., Alvaro-Lozano M., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Burks W., Ebisawa M., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018, 73, 799–815.
12. Tordesillas L., Mondoulet L., Blazquez A.B., Benhamou P.H., Sampson H.A., Berin M.C. Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 139, 189–201.e4.
13. Jones S.M., Sicherer S.H., Burks A.W., Leung D.Y., Lindblad R.W., Dawson P., Henning A.K., Berin M.C., Chiang D., Vickery B.P., et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, 139, 1242–1252.e9.
14. Safety Study of Viaskin Peanut to Treat Peanut Allergy (REALISE). Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02916446> (accessed on 30 April 2019).
15. Wood R.A., Kim J.S., Lindblad R., Nadeau K., Henning A.K., Dawson P., Plaut M., Sampson H.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 137, 1103–1110.e11.
16. Bégin P., Dominguez T., Wilson S.P., Bacal L., Mehrotra A., Kausch B., Trella A., Tavassoli M., Hoyte E., O'Riordan G., et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014, 10, 7.
17. Frossard C.P., Steidler L., Eigenmann P.A. Oral administration of an IL-10-secreting *Lactococcus lactis* strain prevents food-induced IgE sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119, 952–959.
18. Kishida T., Hiromura Y., Shin-Ya M., Asada H., Kuriyama H., Sugai M., Shimizu A., Yokota Y., Hama T., et al. IL-21 induces inhibitor of differentiation 2 and leads to complete abrogation of anaphylaxis in mice. *J. Immunol.* 2007, 179, 8554–8561.
19. Ando T., Hatsushika K., Wako M., Ohba T., Koyama K., Ohnuma Y., Katoh R., Ogawa H., Okumura K., Luo J., et al. Orally administered TGF-beta is biologically active in the intestinal mucosa and enhances oral tolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 120, 916–923.
20. Placebo-Controlled Study to Investigate ANB020 Activity in Adult Patients with Peanut Allergy. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02920021> (accessed on 30 April 2019).
21. Bauer R.N., Manohar M., Singh A.M., Jay D.C., Nadeau K.C. The future of biologics: Applications for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 135, 312–323.
22. Grela F., Aumeunier A., Bardel E., Van L.P., Bourgeois E., Vanoirbeek J., Leite-de-Moraes M., Schneider E., Dy M., Herbelin A., et al. The TLR7 Agonist R848 Alleviates Allergic Inflammation by Targeting Invariant NKT Cells to Produce IFN- γ . *J. Immunol.* 2011, 186, 284–290.
23. Creticos P.S., Schroeder J.T., Hamilton R.G., Balcer-Whalley S.L., Khattignavong A.P., Lindblad R., Li H., Coman R., Seyfert V., Eiden J.J., et al. Immunotherapy with a ragweed-

toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 1445–1455.

24. Rosewich, M., Schulze, J., Eickmeier, O., Telles, T., Rose, M.A., Schubert, R., Zielen, S. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children. *Clin. Exp. Immunol.* 2010, 160, 403–410.

25. Zhu, F.G., Kandimalla, E.R., Yu, D., Agrawal, S. Oral administration of a synthetic agonist of Toll-like receptor 9 potently modulates peanut-induced allergy in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 120, 631–637.

26. Salazar, F., Ghaemmaghami, A.M. Allergen recognition by innate immune cells: Critical role of dendritic and epithelial cells. *Front. Immunol.* 2013, 4, 356.

27. Savage, J.H., Courneya, J.P., Sterba, P.M., Macglashan, D.W., Saini, S.S., Wood, R.A. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012, 130, 1123–1129.e2.

28. Schneider, L.C., Rachid, R., LeBovidge, J., Blood, E., Mittal, M., Umetsu, D.T. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 132, 1368–1374.

29. Nadeau, K.C., Schneider, L.C., Hoyte, L., Borrás, I., Umetsu, D.T. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 127, 1622–1624.

30. Bedoret, D., Singh, A.K., Shaw, V., Hoyte, E.G., Hamilton, R., DeKruy, R.H., Schneider, L.C., Nadeau, K.C., Umetsu, D.T. Changes in antigen-specific T-cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab. *Mucosal Immunol.* 2012, 5, 267–276.

31. Iannitti, T., Palmieri, B. Therapeutic use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin. Nutr.* 2010, 29, 701–725.

32. Zuercher, A.W., Weiss, M., Holvoet, S., Moser, M., Mousu, H., van Overtvelt, L., Horiot, S., Moingeon, P., Nutten, S., Prioult, G., et al. *Lactococcus lactis* NCC 2287 alleviates food allergic manifestations in sensitized mice by reducing IL-13 expression specifically in the ileum. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 2012, 485750.

33. Schiavi, E., Barletta, B., Buttefanti, C., Corinti, S., Boirivant, M., Di Felice, G. Oral therapeutic administration of a probiotic mixture suppresses established Th2 responses and systemic anaphylaxis in a murine model of food allergy. *Allergy* 2011, 66, 499–508.

34. Castellazzi, A.M., Valsecchi, C., Caimmi, S., Licari, A., Marseglia, A., Leoni, M.C., Caimmi, D., Miraglia del Giudice, M., Leonardi, S., La Rosa, M., et al. Probiotics and food allergy. *Ital. J. Pediatr.* 2013, 39, 47.

35. Schultz, M., Young, R.J., Iwen, P., Bilyeu, D., Vanderhoof, J.A. Maternal administration of probiotic during pregnancy results in infantile colonization. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001, 33, 403.

36. Kalliomaki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., Isolauri, E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003, 361, 1869–1871.

37. Zhang, G.Q., Hu, H.J., Liu, C.Y., Zhang, Q., Shakya, S., Li, ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, e2562.

38. Berni Canani, R., Nocerino, R., Terrin, G., Coruzzo, A., Cosenza, L., Leone, L., Troncone, R. Effect of *Lactobacillus* GG

on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: A randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012, 129, 580–582.

39. Hol, J., van Leer, E.H., Elink Schuurman, B.E., de Ruiter, L.F., Samsom, J.N., Hop, W., de Jongste, J.C., Nieuwenhuis, E.E. Cow's Milk Allergy Modified by Elimination and *Lactobacilli* study group. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: A randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008, 121, 1448–1454.

40. Berni Canani, R., Sangwan, N., Stefka, A.T., Nocerino, R., Paparo, L., Aitoro, R., Calignano, A., Khan, A.A., Gilbert, J.A., Nagler, C.R. *Lactobacillus rhamnosus* GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016, 10, 742–750.

41. Mennini, M., Reddel, S., Arasi, S., Del Chierico, F., Napolitano, T., Riccardi, C., Fierro, V., Vernocchi, P., Putignani, L., Fiocchi, A. Colonization and persistence capacity of a multi-strain probiotic in food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019, 143, AB229.

42. Tang, M.L., Ponsonby, A.L., Orsini, F., Tey, D., Robinson, M., Su, E.L., Licciardi, P., Burks, W., Donath, S. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 135, 737–744.e8.

43. Pagovich, O.E., Wang, B., Chiuchiolo, M.J., Kaminsky, S.M., Sondhi, D., Jose, C.L., Price, C.C., Brooks, S.F., Mezey, J.G., Crystal, R.G. Anti-hIgE gene therapy of peanut-induced anaphylaxis in a humanized murine model of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 138: 1652–1662.

SUMMARY

NEW METHODS AND PERSPECTIVE APPROACHES TO FOOD ALLERGY THERAPY IN CHILDREN

¹Ivardava M., ²Sichinava I.

¹Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center of Children's Health" of the Ministry of Health of Russian Federation; ²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Ukraine

The purpose is to analyze literature data on currently used and promising approaches to the treatment of food allergies in children.

It reviewed the variants of allergen-specific food allergy therapy (AST-FA), which allow expanding the range of consumed products to which no reaction is manifested, reducing the risk of developing potential life-threatening allergic reactions if they are accidentally ingested. AST-FA is currently the only potentially effective method of IgE-mediated FA.

One of the new options for pathogenetically substantiated therapy of FA is the use of biological drugs that increase the ability to achieve immune tolerance to food antigens. It seems reasonable to consider the possibilities of using a number of non-allergen-specific molecules - cytokines, Toll-like receptors, various cell populations, probiotics and gene therapy - as potential targets for treating patients with multiple food allergies.

Further studies are needed to determine the optimal dose, duration of treatment, and long-term effects of biologics used in the treatment of FA.

Keywords: food allergy, allergen-specific therapy, oral immunotherapy, probiotics, gene therapy, immunoglobulin E.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

¹Ивардава М.И., ²Сичинава И.В.

¹ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России;
²Университетская детская клиническая больница, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Институт здоровья детей, кафедра детских болезней, Россия

Цель исследования явился анализ данных литературы об используемых в настоящее время и перспективных подходах к лечению пищевой аллергии у детей.

Рассмотрены варианты аллерген-специфической терапии пищевой аллергии (АСТ-ПА), позволяющие расширить набор употребляемых продуктов, на которые не проявляется реакция, снижая риск развития потенциально опасных для жизни аллергических реакций в случае их случайного приема внутрь. АСТ-ПА по сей день является единственным потенциально эффективным методом IgE-опосредованной ПА. Одним из новых вариантов патогенетически обоснованной терапии ПА рассматривается применение биологических препаратов, повышающих возможность достижения иммунной толерантности к пищевым антигенам. Целесообразным представляется рассмотрение возможностей использования ряда неаллерген-специфичных молекул-цитокинов, Toll-like-рецепторов, различных популяций клеток, пробиотиков и генной терапии в качестве потенциальных мишеней для лечения пациентов с множественной пищевой аллергией.

На основании анализа ретроспективной и текущей научной медицинской литературы по изучаемому вопросу авторы считают необходимым разработку и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных терапевтических стратегий. Одним из новых вариантов патогенетически обоснованной терапии ПА рассматривается применение биологических препаратов, повышающих возможность достижения иммунной толерантности к пищевым антигенам. По результатам ряда клинических исследований получены и продемонстрированы обнадеживающие результаты такого подхода.

რეზიუმე

ბავშვებში კვებითი ალერგიის მკურნალობის ახალი მეთოდები და პერსპექტიული მიდგომები (მიმოხილვა)

მივარდავა, ი. სიჭინავა

მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თანამედროვე და რეტროსპექტიული სამეცნიერო ლიტერატურის ანალიზი ბავშვებში კვებითი ალერგიის მკურნალობისადმი პერსპექტიული მიდგომების შესახებ.

განხილულია კვებითი ალერგიის ალერგენ-სპეციფიკური თერაპიის (კა ასთ) ვარიანტები იმ პროდუქტების განსაზღვრის მიზნით, რომელზეც ბავშვებს არ აქვთ რეაქცია, რათა აცილებულ იქნას პოტენციური საშიში ალერგიული რეაქციების განვითარების რისკი მათი მიღების შემთხვევაში. კა ასთ სადღეისოდ წარმოადგენს ერთადერთ ეფექტურ IgE-ით გაშუალდებულ კვებით მეთოდს. ერთ-ერთ ახალ ვარიანტს პათოგენურად დასაბუთებული კვებითი ალერგიის მკურნალობის მეთოდად განიხილება ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობა, რომელიც ზრდის კვებითი ანტიგენისადმი იმუნურ ტოლერანტობას კვებითი ალერგენების მიმართ. განხილულია რიგი ალერგენ-სპეციფიკური მოლეკულურ-ციტოკინების-Toll-like-რეცეპტორების, უჯრედების სხვადასხვა პოპულაციების, პრობიოტიკების და გენური თერაპიის პოტენციურ სამიზნედ გამოყენების შესაძლებლობა მრავლობითი კვებითი ალერგიით პაციენტების მკურნალობაში.

აღნიშნულ საკითხზე სამეცნიერო სამედიცინო ლიტერატურის ანალიზის საფუძველზე ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიად ეფექტური და უსაფრთხო თერაპიული ტაქტიკის შემუშავება და მისი კლინიკაში დანერგვა. კვებითი ალერგიის მკურნალობის ერთ-ერთ ახალ პათოგენურად დასაბუთებულ ვარიანტს წარმოადგენს ბიოლოგიური პრეპარატების გამოყენება.

PECULIARITIES OF CYTOKINE RESPONSE IN CHILDREN WITH SHIGELLOSIS AND CONCOMITANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

¹Bukiy S., ¹Olkhovskaya O., ¹Kucherenko O., ¹Olkhovskiy E., ²Ogienko V.

¹Kharkiv National Medical University; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

Intestinal infections (II) occupy a leading place in the infectious pathology of childhood and represent a fairly significant socio-economic problem in different countries.

According to WHO, about 50 million children in the world suffer from shigellosis every year [1,2]. Despite the tendency to reduce the number of cases of Shigellosis in Ukraine in recent years, this intestinal infection continues to occupy a leading position in the structure of bacterial diarrhea among the children, which is associated with a number of factors [3]. The urgency of the problem of Shigellosis in childhood is associated not only with a possible severe course of the disease but also with the risk of developing complications both in the early recovery period and in the subsequent stages of the child's development [4].

Over the past decades, the number of children infected with herpes viruses, primarily with cytomegalovirus (CMV), has increased, which is associated with both improving the quality of diagnosis of the disease and the true increase in the incidence. One of the characteristic features of CMV is a long period of persistence of the virus in the child's body, even in comparison with other herpes viruses.

It is believed that CMV can cause changes in almost all parts of the immune system - macrophage dysfunction, deficiency in the production of interleukins are observed, the activity of NK-cells and the production of interferons are strongly suppressed. By its negative effect on T-cells, CMV is second only to the human immunodeficiency virus (HIV) [5].

In children of early age, primary infection with CMV may be asymptomatic, in older children one of the manifestations is the development of a mononucleosis-like syndrome. Clinical manifestation of the disease with the possible development of extremely severe forms is rare and only in patients with immunodeficiency states of acquired (HIV infection, cytostatic therapy, immunosuppressive therapy, etc.) or transient nature characteristic of newborns and children in the early years of life [6]. CMV is one of the causes of congenital malformations and fetopathy [7].

In children infected with CMV, changes in the immune response are possible, which can affect the course of the underlying disease, including Shigellosis. European regional bureau of WHO referred to CMV infection as a group of diseases that determine the future of infectious diseases [8,9]. CMV has multiple mechanisms for immunosuppression and escaping the body's immune response [10].

Over the past decades, scientists have been studying the molecules that are formed by cells for intercellular interconnection and inter-regulation of their activity. Such molecules are called cytokines. Cytokines affect almost all cells that are involved in the development of inflammation, including granulocytes, macrophages, fibroblasts, endothelial cells, epithelium cells, T and B lymphocytes [11].

The leading place in the development of the inflammatory process is played by pro- and anti-inflammatory cytokines, in particular, interleukins (IL), which actively influence the proliferation, differentiation, and maturation of T-lymphocytes [12].

Interleukin-1 (IL-1) is a factor that supports the proliferation of thymocytes and is synthesized by macrophages. IL-1 is a fac-

tor in the activation of growth and maturation of T- and B-lymphocytes, NK-cells, fibroblasts, and endothelial cells.

Like IL-1, one of the proinflammatory cytokines is TNF- α . It is an autocrine activating factor for monocytes and macrophages. In addition to the auto- and paracrine effects of FNP- α , it may affect the mechanism of immunoregulators, pyrogenic effects of induction of acute phase protein synthesis by hepatocytes.

Interleukin-4 (IL-4) is secreted mainly by T-helpers, but mast cells and basophils also synthesize it. Without a doubt, IL-4 suppresses the secretion of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6,) due to which it has anti-inflammatory activity [13,14].

It is the imbalance of pro - and anti-inflammatory cytokines in different periods of the development of an infectious disease that can create prerequisites for an adverse outcome of the disease [15]. Therefore, the study of the cytokine reactivity of patients with Shigellosis in the dynamics of the pathological process depending on the presence or absence of concomitant infection in children with CMV is of great scientific importance. These data will expand our understanding of some links of the pathogenesis of the disease, it will be the basis for predicting the course of Shigellosis. Unfortunately, the number of studies on the effect of CMV on the course of a bacterial intestinal infection is extremely insignificant, and the results are contradictory [16,17].

The purpose of the study is to establish the characteristics of the cytokine response of children with Shigellosis and those infected with CMV during different periods of the disease.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the Regional Children's Infectious Clinical Hospital in Kharkov. 63 children aged 4-8 years were under observations, who were hospitalized with a diagnosis of Shigellosis moderate form. Patients were divided into two groups. The first group consisted of 32 children, patients with Shigellosis (mono-infection), the second group - 31 children with Shigellosis and CMV infection. The comparison groups were the same by sex and age (6.75 ± 1.08 and 6.28 ± 1.27 years, respectively, $p > 0.05$). The control group consisted of 20 practically healthy children aged 7.01 ± 1.21 years, ($p > 0.05$).

The diagnosis of Shigellosis was established on the basis of clinical and anamnestic data, bacteriological and serological investigation. All children were examined for the presence of CMV by ELISA (determination of IgM and IgG antibodies to CMV in serum) and determined the presence of CMV by PCR in saliva and blood. The patients with comorbidities, immunodeficiency, infections with other herpes viruses were excluded from the study cohort. Along with generally accepted studies, all patients underwent special studies - determination of the level of TNF- α , IL-1 β and IL-4 serum in the debut of the disease (1-3 days of illness) and in the early recovery period (7-10 days of illness). The results were statistically processed using Excel and Statistica 7.0.

Results and their discussion. The results of a comparative analysis of the cytokine status of children of the observation groups in the acute period of Shigellosis are presented in Table 1.

Table 1. The content of blood interleukins in the acute period of Shigellosis ($M \pm m$, pkg/ml)

Interleukin	Monitoring groups		
	The first (n=32)	The second (n=31)	Control (n=20)
TNF- α	9,85 \pm 1,19 $p^1 < 0,05$;	7,53 \pm 1,57	2,69 \pm 1,67
IL-1 β	16,92 \pm 1,04 $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,05$	10,82 \pm 1,17 $p^1 < 0,01$;	5,32 \pm 1,73
IL-4	7,76 \pm 1,14 $p^1 < 0,01$; $p^2 < 0,05$	4,67 \pm 0,91	2,06 \pm 0,94

*notes: p^1 - relative to the control group; p^2 - between the indicators of the first and second group

Table 2. The content of blood interleukins in convalescence period of Shigellosis, ($M \pm m$, pkg/ml)

Interleukin	Monitoring groups		
	The first (n=32)	The second (n=31)	Control (n=20)
TNF- α	3,75 \pm 1,93	5,91 \pm 1,08	2,69 \pm 1,67
IL-1 β	7,87 \pm 1,25	9,37 \pm 0,97 $p < 0,05$	5,32 \pm 1,73
IL-4	3,76 \pm 0,64	4,92 \pm 0,89 $p < 0,05$	2,06 \pm 0,94

* - probability of sign p relative to the control group

In the debut of Shigellosis, elevated levels of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines were recorded in patients of the observation groups. Attention was drawn to the fact that in patients with mono-infection, an increase in TNF- α , IL-1 β , and IL-4 was likely in comparison to the control group ($p < 0,05$).

In patients of the second group, only indicators of IL-1 β significantly increased ($p < 0,05$) no significant increase in the content of TNF- α and IL-4 ($p > 0,05$). Given the leading role of cytokines in the development of the inflammatory process, it is understandable to increase their levels in the acute period of shigellosis in children. Our results are consistent with data from other researchers [18,19].

At the same time, different cytokine reactivity of children in the acute period of Shigellosis was revealed, which depended on the background pathology, namely on the presence of CMV infection in children. We determined that in children of the first group an increase in the content of TNF- α and IL-4 was more significant compared with patients of the second group ($p < 0,05$). In our opinion, the results of patients with Shigellosis and those infected with CMV may indicate a "breakdown" of the cytokine response system, which occurs as a hypocompensation during transient immunosuppression. Our results do not coincide with the conclusions of individual authors [20], who did not reveal any interdependence between the presence of the CMV antigen and the state of patients' immunocompetence, but does not contradict other studies that determined impaired immune response in Shigellosis in children with existing herpes viral infection [21], as well as in viral diarrhea [22].

The results of a comparative analysis of the indicators of the cytokine state of children of the observation groups in the recovery period of Shigellosis are presented in Table 2

By the period of early convalescence in patients of the first group there was a decrease in both pro- and anti-inflammatory cytokines, the content of which was not significantly different from that of the control group ($p > 0,05$). Such results were obtained by other authors [23].

In children suffering from Shigellosis and infected with CMV, a decrease in cytokine levels was also observed, but the IL-1 β and IL-4 indices still differed significantly from the reference values ($p < 0,05$). Comparison of the levels of cytokines of patients in the debut of Shigellosis and in the period of early convalescence revealed a considerable decrease in their content in children of the first group ($p < 0,01$), while in patients of the second group this decrease was not significant ($p > 0,05$). In our opinion, the persistence of elevated rates of both pro- and anti-inflammatory cytokines in the recovery period in children with Shigellosis and CMV infection indicates an imbalance in the cytokine response, which may be one of the factors leading to the development of an unfavorable course of the disease. The results we have identified encourage further in-depth studies of the response of the immune system of patients with comorbid conditions. Some authors have indicated the possibility of prolongation of cytokine profile normalization in children with bacterial diarrhea [24], suggesting the impact of not only the premorbid background but also the severity of the underlying disease.

Thus, the conducted studies revealed different cytokine reactivity in children with Shigellosis at different periods of the disease depending on the presence or absence of CMV infection in patients. Violation of the normalization of the cytokine profile of patients with Shigellosis on the background of CMV infection may be one of the leading factors in the torpid clinical recovery, the formation of an unfavorable course of the disease. Such features of the cytokine response of patients must be considered at the stages of rehabilitation and subsequent follow-up.

Conclusions.

1. The cytokine profile of children with Shigellosis in different periods of the diseases depends on the presence of CMV infection in children.

2. In the acute period of Shigellosis in children with CMV infection, the levels of IL-1 β significantly increase with unreliable fluctuations in the indices of TNF- α and IL-4. In children with

Shigellosis without comorbidity, an increase in the content of all cytokines is recorded.

3. By the period of early recovery of Shigellosis in children with mono-infection, there is a decrease in cytokine levels to reference values, and in children with CMV infection, elevated IL-1 β and IL-4 levels remain, indicating an imbalance in the cytokine response.

4. To understand the pathogenetic mechanisms of the development of the infectious process in children with Shigellosis and infected with CMV, it is necessary to conduct further in-depth studies of the immune response.

REFERENCES

1. Анализ динамики шигеллеза Флекснера у детей за 2010–2015 гг. / Л.Т. Ералиева, Б.Т. Жумабекова, Г.С. Сатылганкызы и др. // Здоровье и человек. -2016. - № 2. - С. 65-71.
2. Епідеміологія / А.М. Андейчин, З.П. Васишин, Н.О. Виноград та ін.; За ред. І.П. Колеснікової. – Вінниця, 2014. – 570 с.
3. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы. Бобровицкая А.И., Беломеря Т.А., Данилюк А.Н., Думчева Т.Ю., Ткаченко И.М., Захарова Л.А., Заяц В.Ю. Актуальная инфектология. 2014. № 1 (2). С. 21-27.
4. Ющук, Н.Д. Лимфаденопатия при инфекционных заболеваниях Текст. / Н.Д. Ющук, Г.Н. Кареткина // Детские инфекции. 2011. - № 1. -С. 64-69.
5. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. — Детские инфекции. — 2014. — № 1.— С. 43-48
6. Галеева Р.К., Лазаренко О.Г. и др. Герпес- вирусные заболевания и терапия тяжелых форм: руководство для врачей. — Казань: МедДок, 2011. — 156 с.
7. Alkhawaja S., Ismaleel A., Botta G., Senok A.C. The prevalence of congenital and perinatal cytomegalovirus infections among newborns of seropositive mothers // J Infect Dev Ctries. 2012 May 14. — № 6 (5). — С. 410-415.
8. Бабаян М.Л. Антибиотикоассоциированные диареи у детей: возможности профилактики и лечения /М.Л. Бабаян //Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.- 2012.- № 3.- С. 76-80.
9. Жаркова Т.С. Значение медиаторов воспаления в формировании вариантов течения кишечной инфекции у детей / Т.С. Жаркова, С.В. Кузнецов, С.О. Губарь // Здоровоохранение Таджикистана. - 2017. - № 1. - С. 15-20.
10. Goldman R. Validation of the clinical dehydron scale for children with gastroenteritis / R. Goldman, J.N. Friedman, P.C. Parkin //Pediatrics.- 2013.- V. 125.- P. 421-427.
11. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А. и др. Цитокиновая регуляция иммунных реакций при ревматоидном артрите // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, №2. — С. 3-6.
12. Старосила Д.Б., Рибалко С.Л., Галкин О.Ю. Методи оцінки біологічної активності рекомбінантного інтерлейкіну-7 людини та дослідження 22 стабільності препарату на його основі // Наукові вісті НТУУ «КПІ». - 2016. - №3. - С. 48-54.
13. Lutsenko T.N., Kovalenko M.V., Galkin O.Yu. Validation of biological activity testing procedure of recombinant human interleukin-7 // Ukr. Biochem. J. - 2017. - Vol. 89, 1. - P. 82-89.
14. Kosugi I. Cytomegalovirus (CMV) / I.Kosugi // Uirusu. – 2016. – Vol. 60, № 2. – P. 211–219.
15. Современные подходы к лечению острой кишечной

инфекции у детей / Л.В. Закардонец, С.А. Крамарев, Т.В. Береговая и др. // Здоровье ребенка. - 2013. - № 5(48). - С. 107-111.

16. Егорова Н.Ю. Цитомегаловирусный мононуклеоз Текст. / Н.Ю.Егорова [и др.] // Детские инфекции. 2013. - № 5. - С. 28-34.

17. Особливості перебігу інвазивних діарей у дітей на сучасному етапі / Л. А. Іванова, М. Н. Гарас, У. І. Марусик та ін. // Актуальна інфектологія. - 2015. - № 3. - С. 34-37.

18. Копачевская К.А., Молочный В.П. / Дальневосточный медицинский журнал. 2016. № 4. С. 42-46

19. Study of the cytokine status in acute intestinal infections in children and its correction. Guliyeva S.V., Halilov V.G. / European Journal of Biomedical and Life Sciences. 2016. № 4. С. 43-45.

20. Маркова Д.О. Цитомегаловирусная инфекция у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Д.О. Маркова, М.О. Ревнова, Р.А. Насыров // Вопросы практической педиатрии. 2012. – Т. 7. – № 6. – С. 66-70.

21. Динамика цитокинового профиля у детей с острой дизентерией. Улуханова Л.У., Идармачев А.М. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 17. С. 135-137.

22. Клинико-иммунологическая характеристика шигеллеза, ассоциированного с герпесвирусными инфекциями, у детей: клиника, диагностика и лечение. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б. Детские инфекции. 2017. Т. 16. № 4. С. 29-36.

23. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д., Горбунов С.Г. Цитокиновый статус и эффективность иммунологической терапии при ротавирусной инфекции у детей. Эффективная фармакотерапия. 2014. № 24. С. 6-13.

24. Тагирова З.Г. Уровень и динамика цитокинов у больных острой бактериальной дизентерией /З.Г. Тагирова, Д.Р. Ахмедов, С.М. Омарова, А.С. Абусуева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – № 2 (19). – С. 21-25.

SUMMARY

PECULIARITIES OF CYTOKINE RESPONSE IN CHILDREN WITH SHIGELLOSIS AND CONCOMITANT CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

¹Bukiy S., ¹Olkhovskaya O., ¹Kucherenko O., ¹Olkovsky E., ²Ogienko V.

¹Kharkiv National Medical University; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The article presents the results of a comparative analysis of the level of interleukins of children with Shigellosis in different periods of the disease depending on the presence of CMV-infection in patients. To achieve the goal, 63 children aged from three to eight years old with Shigellosis were examined, who were treated at the Regional Children's Infectious Clinical Hospital of Kharkiv, Ukraine. It has been established that the presence of CMV in patients with Shigellosis leads to the development of cytokine imbalance which persists until the period of early convalescence.

In the acute period of Shigellosis in children with CMV infection, the level of IL-1 β significantly increases with unreliable fluctuations in the indices of TNF- α and IL-4. In children with Shigellosis without comorbidities, an increase in the level

of all cytokines is recorded. In children with monoinfection to the period of convalescence, a significant dynamics of decrease in the levels of all interleukins was observed with their indicators approaching the physiological norm. In case of Shigellosis in children with CMV, the content of IL-1 β and IL-4 was still significantly high.

Violation of the normalization of the cytokine profile of patients with Shigellosis on the background of CMV infection may be one of the leading factors in the torpid clinical recovery, the formation of an unfavorable course of the disease. In our opinion, these features of the cytokine response of patients must be considered during the period of rehabilitation and follow-up.

Keywords: children, Shigellosis, Cytomegalovirus infection, interleukins.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ШИГЕЛЛЕЗОМ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Буклий С.Н., ¹Ольховская О.Н., ¹Кучеренко Е.О.,
¹Ольховский Е.С., ²Огиенко В.И.

¹Харьковский национальный медицинский университет;
²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

В статье представлены результаты сравнительного анализа уровней интерлейкинов у детей с шигеллезом в разные периоды заболевания в зависимости от наличия цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

Для достижения цели обследованы дети (n=63) с шигеллезом, в возрасте 3-8 лет, которые проходили лечение в Областной детской инфекционной клинической больнице г. Харькова. Установлено, что наличие ЦМВ у пациентов с шигеллезом приводит к развитию дисбаланса цитокиновой реактивности, который сохраняется до периода раннего выздоровления.

В остром периоде шигеллеза у детей с ЦМВ-инфекцией уровень IL-1 β значительно возрастает при несущественных колебаниях показателей TNF- α и IL-4. У детей с шигеллезом без сопутствующей патологии отмечено повышение уровня всех цитокинов, а с моноинфекцией к периоду реконвалесценции наблюдалась значительная динамика снижения уровня всех интерлейкинов, при этом показатели приближались к физиологической норме. При шигеллезе показатели содержания ИЛ-1 β и ИЛ-4 у детей с ЦМВ оставались значительно высокими.

Нарушение нормализации цитокинового профиля у больных шигеллезом на фоне ЦМВ-инфекции, по всей вероятности, является одним из ведущих факторов торпидного клинического выздоровления, формирования неблагопри-

ятного течения болезни. По мнению авторов, указанные особенности цитокинового ответа пациентов необходимо учитывать при реабилитации и диспансерном наблюдении.

რეზიუმე

ციტოკინების სისტემის ფუნქციონირების თავისებურებანი შიგელოზით და ციტომეგალოვირუსის ინფექციით დაავადებულ ბავშვებში

¹ს.ბუკი, ¹ო.ოლხოვსკაია, ¹ე.კუჩერენკო, ¹ე.ოლხოვსკი,
²ვ.ოგიენკო

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

სტატიაში წარმოდგენილია ინტერლეიკინების დონის შედარებით ანალიზის შედეგები ბავშვებში შიგელოზით დაავადების სხვადასხვა პერიოდში და ციტომეგალოვირუსის ინფექციის არსებობის პირობებში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 3-8 წლის ასაკის 63 ბავშვი შიგელოზით, რომლებიც მკურნალობდნენ ქ. ხარკოვის ბავშვთა ინფექციურ კლინიკურ საავადმყოფოში. დადგენილია, რომ ციტომეგალოვირუსის ინფექციის არსებობა შიგელოზით დაავადებულ ბავშვებში იწვევს ციტოკინური რეაქტივობის დისბალანსის განვითარებას, რომელიც გრძელდება ადრეულ გამოჯანმრთელებამდე. შიგელოზის მწვავე პერიოდში ციტომეგალოვირუსის ინფექციით ბავშვებში IL-1 β დონე მნიშვნელოვნად იზრდება, TNF- α და IL-4 მაჩვენებლების უმნიშვნელო მერყეობის პირობებში. ბავშვებში შიგელოზით და თანდართული პათოლოგიის გარეშე აღინიშნება ყველა ციტოკინების დონის მატება, ხოლო რეკონვალესცენციის პერიოდისათვის ყველა ინტერლეიკინების დონის დაქვეითების მნიშვნელოვანი დინამიკა, მაჩვენებლების ფიზიოლოგიურ ნორმასთან დაახლოებით. ბავშვებში შიგელოზით და ციტომეგალოვირუსის ინფექციით IL-1 β და IL-4 შემცველობა რჩებოდა მნიშვნელოვნად მაღალ მაჩვენებლებზე.

სავარაუდოა, რომ ციტოკინების პროფილის ნორმალიზაციის დარღვევა შიგელოზით ავადმყოფ ბავშვებში ციტომეგალოვირუსის ინფექციის ფონზე წარმოადგენს ტორპიდული კლინიკური გამოჯანმრთელების და დაავადების არაკეთლსასურველი მიმდინარეობის ფორმირების ერთ-ერთ წამყვან ფაქტორს. ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა იმის შესახებ, რომ პაციენტების ციტოკინური პასუხის თავისებურებანი აუცილებელია გათვალისწინებული იყოს რეაბილიტაციისა და დისპანსერული დაკვირვების პერიოდში.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Чочия А.Т., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Хундадзе М.С.

*Тбилисский государственный медицинский университет;
Центр психического здоровья и превенции наркомании, Тбилиси, Грузия*

В настоящее время вопросы действия тяжелых металлов (ТМ) на организм подрастающего поколения приобрели исключительную приоритетность в клинической педиатрии. На особую значимость этих проблем указано еще в 2010 г. на пятой конференции ВОЗ [43]. В настоящее время техногенное накопление ТМ в организме детского населения, а также антропогенное загрязнение окружающей среды, широко освещается в педиатрии, экологии и многих смежных дисциплинах [1,2,8,28-30,38,41].

Термин «тяжелые металлы» принято рассматривать не с химической, а с медицинской точки зрения. Он закрепился за группой элементов в связи с их высоким атомным весом и удачно совпал с представлением о тяжести их негативного воздействия на организм человека [33,45].

С учетом распространенности, тяжелые металлы принято делить [38,42,43] на литофильные (содержащиеся в почве, воде и воздушном пространстве), сидерофильные (близкие к железу) и халькофильные (с высоким содержанием серы). Известно около сорока определений термина «тяжелые металлы». В научных и прикладных работах это понятие трактуется по-разному. В категориях этого понятия учитываются химические и физические свойства элементов, биологическая активность, токсичность, характер и объем использования в медицине и хозяйственной деятельности. Согласно фундаментальным представлениям биологии и медицины [31,33,38,41], принято выделять необходимые, в определенных количествах, для оптимального функционирования биологических процессов «микро- и ультрамикро» элементы. Их относят, к так называемому, классу «биогенных элементов». Отдельно рассматриваются неимеющие полезной роли в биологических процессах металлы (ксенобиотики), присутствие которых в организме нежелательно и в большинстве случаев, недопустимо. Анализ ретроспективной и текущей литературы [2,6,31,47] по вопросам действия ксенобиотиков на организм детей и подростков выявил четкое различие, связанное как с природой металлов, их физико-химическим состоянием (неорганические и органические соединения), так и с возрастными и гендерными факторами [6,7,9,27,47]. В представленном литературном обзоре приведен доступный нам материал касательно действия органических и неорганических соединений т.н. «главных» ксенобиотиков (свинец, ртуть) на организм детей и подростков.

Свинец принадлежит к числу малораспространенных элементов. Согласно данным здравоохранения и справочнику по экологии [2,41], уровень растворенного свинца в природных водах обычно не превышает 10,0 мкг/л. В речной воде около 45% свинца находится в нерастворенной форме. Содержание свинца в атмосферных осадках колеблется в пределах от 1,0 до 50,0 мкг/л, в промышленных районах может достигнуть 100,0 мкг/л (40). Допустимый уровень свинца в почве – 130,0 мкг/кг [39]. Согласно современным представлениям (16,20,31,45), вдыхание свинца в количестве 0,050-0,10 мкг/кг вызывает тяжелые изменения условнорефлекторной деятельности; 0,01-0,02 мкг/кг являются

биологически опасными; 0,00038-0,0014 мкг/кг провоцируют четко выраженные функциональные сдвиги. При постоянном вдыхании признаки отравления могут проявиться даже спустя 8 лет. Для детей младших возрастных групп присутствие свинца в организме нежелательно. Концентрация 0,004-0,005 мкг/м³ в воздухе легко переносится взрослыми. Для детей подросткового возраста этот уровень высок, а для младших возрастных групп – недопустим. Организм детей подросткового возраста и выше уже обладает способностью иммобилизовать и задерживать в костной ткани до 90% поступившего свинца, а около 10% распределяется по всему организму.

Содержание свинца свыше 100,0 микрограмм на декалитр в крови детей младших возрастных групп вызывает конвульсию и приводит к летальности. Уровень свинца в крови детей средних возрастных групп (0,27±0,09 наномоль/литр) также исключительно опасен. Опасность для девочек выше, чем для мальчиков [18,37,41]. Дети младшего школьного возраста особенно чувствительны к содержанию свинца в воздушной среде [13]. Согласно мнения некоторых авторов [5,12,44], уровень свинца в крови детей выше 5,0 микрограмм на децилитр способствует развитию энцефалопатических и других различных неврологических нарушений.

Основным источником поступления свинца в организм детей и подростков считается пища, куда он попадает из почвы, воздуха, воды [2,6,7]. Хроническое свинцовое отравление обычно возникает у детей, лижущих поверхность предметов, окрашенных свинецсодержащей краской. Хроническому отравлению способствуют керамическая посуда, содержащая свинцовые ионы, вода, строительный материал (цемент, обои, линолеум) в новостроенных домах. В отличие от взрослых, дети намного быстрее адсорбируют свинец. Низкий вес при рождении, отставание в росте, пожелтение в конечностях, головные боли, спастические эффекты могут быть результатом хронического отравления свинцом. Согласно современным данным [4,8], свинец поступает в организм ребенка в виде Pb²⁺, реже Pb⁴⁺. В первую очередь, он накапливается в эритроцитах (94%). В гемоглобиновой фракции достигает 80%. Диоксиды, монооксиды, летучие хлориды, тетраэтиловые соединения коммулируют в костях, печени, почках, мозговой ткани. В зависимости от пола ребенка, возраста и рациона питания соединения свинца усваиваются в различных количествах. Для детей старшего возраста усваиваемость соединений свинца (прием пищи) не превышает 6,0%. У детей младшего возраста усваиваемость почти в десять раз выше и достигает 50,0%. Различия связывают с болезнью «грязных рук» и адсорбцией через слизистые рта. Усваиваемость свинца резко увеличивается при дефиците в организме ряда биогенных элементов, в первую очередь, цинка [46,47].

Анализ литературных данных [41,43,47] выявил определенное различие токсического действия неорганических и органических соединений свинца.

Неорганические соединения свинца. К ним относятся ортоплатбаты, окиси, хлориды, карбонаты, нитраты, сульфат-

ты, хроматы, силикаты. Неорганические соединения свинца активно влияют на синтез белка, энергетические процессы, генетический аппарат детей и подростков, они подавляют ферментативное превращение порфиринов, снижают инкорпорацию железа в порфирин и образование гема.

Дети младших возрастных групп более чувствительны к указанным процессам в сравнении с подростковым поколением. Неорганические соединения свинца проявляют различную биологическую активность. Различие токсичности, в первую очередь, связано с неодинаковой растворимостью в жидкостях организма, в основном, в желудочном соке. Уровень их всасывания для детей и подростков неодинаков. При поступлении в организм через дыхательные пути особенно токсичны анионсодержащие соединения свинца (арсенаты, хроматы, азиды свинца). По убывающей токсичности литературные источники [38,41,45] приводят следующую зависимость: нитраты, хлориды, лактаты, окиси, oleаты, карбонаты, фосфаты.

В настоящее время принято считать [9,37,41], что фосфаты свинца не вызывают отравления. Хроническое отравление арсенатом свинца клинически протекает как мышьяково-свинцовое отравление. Начальной симптоматикой являются свинцовая кайма по краю десен (преимущественно у передних зубов) и землисто-серая окраска кожи. Свинцовая кайма по краю десен и наличие свинца в моче расцениваются также как носительство. Особенно заметные изменения происходят в ЦНС. Клинически они проявляются в форме следующих синдромов, специфичность которых, по мнению большинства авторов [21,23,25], весьма условна и только их совокупность (или некоторых из них) подтверждает наличие свинцовой интоксикации.

1) Астенический синдром. В начальной стадии свинцовой интоксикации проявляется в форме функциональных расстройств. Пациенты жалуются на головную боль, головокружение, повышенную утомляемость, раздражительность, нарушение сна, пулливость, ухудшение памяти. Снижается чувствительность обонятельного, вкусового и зрительного анализаторов. Развиваются мышечная гипотония, тенденция к повышению тонуса блуждающего нерва.

2) Энцефалопатии. Наступают подостро, изредко хронически. Пациенты жалуются на головокружение, головные боли, нарушение сна. Развиваются эпилептиформные проявления в виде малого припадков, проходящие расстройства речи, зрения, спастических параличей. Частые припадки формируют изменение характера и вызывают интеллектуальные расстройства. Возможны симптомы, указывающие на поражение мозжечка (расстройства координации, вращение головы). К свинцовой энцефалопатии относят свинцовые менингиты с температурой, повышением внутричерепного давления и характерным лимфоцитозом в спинномозговой жидкости.

Сосудистые формы свинцовой энцефалопатии (диффузность процесса, вовлечение периферических отделов нервной системы) сопровождаются сосудистыми кризами, кровоизлияниями. Функциональные и органические поражения ЦНС сопровождаются изменениями биоэлектрической активности мозга.

3) Двигательные расстройства. Клинически проявляются как двигательный полиневрит с преимущественным поражением разгибателей кисти и пальцев рук. Иногда разгибатели поражаются неодинаково и пальцы располагаются в виде «лестницы». Изменения не сопровождаются болями и расстройством чувствительности. Поражение двигательных

отделов нервной системы проявляется в форме ослабления силы сгибателей кисти, нарушения возбудимости нервов и мышц верхних конечностей. Биоэлектрические изменения в мышцах не сочетаются с клиническими нарушениями двигательных функций, что объясняется очаговым характером поражения клеток передних рогов спинного мозга и вторичным вовлечением двигательных нервов лишь в более поздние сроки.

4) Длительная, но незначительная свинцовая интоксикация провоцирует чувствительную форму полиневрита. Клинически наблюдаются жалобы на боли в конечностях, болезненность при пальпации по ходу нервов, повышенную утомляемость мышц конечностей. Одновременно появляются вазомоторные расстройства: цианоз конечностей, температурная асимметрия, потливость. Чаше других поражается седалищный нерв. Обычно страдают проксимальные отделы периферических нервов.

Органические соединения свинца. К ним относятся тетраметилсвинец, тетраэтилсвинец, тетраметилхлорсвинец [8]. Являются сильным нервным ядом, вызывающим ингибирование обменных процессов, воздействуют на таламо-гипоталамические области мозжечка, фронтальную часть коры и гиппокамп. Согласно современным представлениям [20,48], у детей с высоким уровнем соединений свинца наиболее часто наблюдаются нарушения нейро-моторного и физического развития, изменения показателей антропометрии, ярко выраженные неврологические отклонения специфического и неспецифического характера. Даже в самых незначительных дозах, свинец у детей младшего возраста вызывает нарушение мочеотделения, слуха, снижает развитие интеллекта. У ребенка наступает отставание в развитии речи, чтение затруднено. В период школьных уроков резко падают сосредоточенность и уровень внимания. Хроническое отравление соединениями свинца сопровождается изменениями в коре мозга и клинически характеризуется сосудистыми расстройствами. Синдромально преобладают вегетативные нарушения с перевесом функций парасимпатического отдела. Развивается астеническая симптоматика: слабость, потливость, ослабление памяти, раздражительность, тремор, пропадает аппетит, появляется металлический вкус во рту, желудочные и кишечные колики, понос. При прогрессировании свинцовой интоксикации нарушения не распространяются дистально, а приобретают тенденцию к генерализации с возможным развитием полиневрита. Обнаружена корреляция между изменениями периферического кровообращения и длительностью свинцовой интоксикации. У детей и подростков постепенно развивается агрессивность, гиперактивность, которая может дойти до сатуризма. Сатуризм считается наиболее частым заболеванием, обусловленным воздействием ксенобиотиков. Описаны острая и хроническая формы болезни. Острая форма возникает при попадании больших доз свинца через желудочно-кишечный тракт или при вдыхании его паров [4,17,25].

Особенно токсичным тяжелым металлом является ртуть. Ртутная опасность становится одной из главных проблем XXI века [43]. Концентрация нерастворимой ртути в загрязненных водах колеблется в пределах 0,02-0,1 мкг/л. В атмосферных осадках ее концентрация может быть от <0,01 до >1,0 мкг/л. Максимальное количество ртути обнаружено в атмосферном воздухе городов. Пары ртути содержатся в воздухе производственных помещений, аэрозолях, пыли, атмосфере в концентрациях (2-3-10⁻⁵ мг/м³). В небольшом количестве содержится в угле, нефти, бензине, торфе и дереве. При их сжигании ртуть поступает в воздух. Соглас-

но современным представлениям [34,41,42], ртуть широко используется в медицине, фармацевтической промышленности и сельском хозяйстве. Токсичны, главным образом, ионы. Поэтому особенно опасны хорошо растворимые и легко диссоциирующие соли ртути. После ферментативного окисления, циркулирующая в крови «свободная ртуть», вступает в соединения с белковыми молекулами. В первую очередь, ионы ртути реагируют с SH – группами белков, а также с карбоксильными и аминными группами тканевых белков. В результате образуются более или менее прочные комплексы-металлопротеиды. Пары ртути очень ядовиты. Верхний предел содержания ртути в крови - 5,0 мкг%, в моче - 25,0 мкг/л. Это соотношение принято считать постоянным [41]. Предельно допустимая концентрация (ПДК) металлической ртути 0,01 мг/м³, для ее неорганических соединений – 0,05 мг/м³, для сулемы – 0,1 мг/м³.

Собранный нами литературный материал [5,33,41] показывает, что в настоящее время не намечается раздельного клинико-лабораторного исследования действия органических (метилмеркулхлориды, фенилмеркуладитаты, диметил-диэтиловая ртуть) и неорганических (сульфаты, хлориды, нитраты, цианиды, роданиды) соединений ртути. Они относятся к тиоловым ядам и клинические признаки их воздействия на детей и подростков, в основном, связаны с ионизированной формой ртути. Поступление в организм, осуществляется через дыхательные пути. Исследования последних лет [6,36,41] показали, что HgCl₂ и Hg (CH₃)₂ особенно летучи. Ртуть собирается на коже человека (лицо, голова, руки) и проникает в организм. Существует мнение [19,32], что получаемый с прививками объем ртути в соответствии с типовым календарным планом превышает нормативы почти в 100 раз и в процессе вакцинации ребенок получает органические соединения ртути, которые влияют на развитие раннего аутизма. В связи с этим в современных вакцинах соединения ртути практически отсутствуют.

Ртуть накапливается согласно возрастным особенностям. У младшего поколения желчь практически не вырабатывается, поэтому ртуть накапливается в большем количестве и почти не выделяется. В настоящее время считается [10,15], что ртуть откладывается также в костном мозге, однако основным депо являются почки. Выделение осуществляется через желудочно-кишечный тракт (до 20-25%), почками (30-40%), потовыми железами, незначительно через легкие. Принято считать, что ртуть, в первую очередь, воздействует на тиоловые (сульфгидрильные) энзимы и в организме наступают функциональные нарушения ЦНС, особенно, ее высших отделов. На фоне ослабленного активного торможения повышается возбудимость коры больших полушарий. Наступает инертность корковых процессов. В дальнейшем нарушаются функциональные связи и развивается запредельное торможение. Изменения условнорефлекторной деятельности может вызвать концентрация ртути в воздухе 0,01-0,02 мкг/м³.

Согласно современным представлениям [17,21,48], развитие аутизма связано со спонтанными делениями и дубликацией участков гена в процессе мейотического деления клетки. В формировании аутизма значимая роль также придается внешним факторам, среди которых особое значение приобретают тяжелые металлы, в первую очередь, ртуть. У детей с аутизмом находят повышенное содержание ртути в волосах, тканях и эритроцитах. Принято считать [34,44], что клиническая картина аутизма напоминает отравление тяжелыми металлами, в первую очередь, ртутью и характеризуется общей симптоматикой, которая проявляется в

форме нарушений социального взаимодействия, общения и поведения. Основные признаки аутизма (дефицит вербального и невербального общения) обычно проявляются у детей до трехлетнего возраста. Принято считать [22,23], что аутистические нарушения развития встречаются довольно часто. У девочек в 4 раза реже, чем у мальчиков. Начальная симптоматика детского аутизма проявляется в виде осложнений взаимодействия с окружающим миром, нарушениями коммуникаций и поведения. Ребенок становится стереотипным и ограниченным в действиях, предпочитает одиночество. Примитивные интересы практически не меняются, стереотипны. При гиперактивной форме аутизма наступает умственная отсталость со стереотипными движениями. При высокофункциональной форме аутизма (синдром Аспергера) задержка развития речи и познавательных функций слабо выражены. Эта легкая форма болезни часто сопровождается одаренностью, склонностью к логическому мышлению. Синдром Аспергера чаще проявляется в возрасте 7-10 лет. В форме синдрома Канера его проявление может начинаться уже с двухлетнего возраста. В связи со сложностью диагностики принято использовать опрос родителей и близких, т.к. синдром Ретта может развиваться у детей с 8-месячного возраста. Уже на первом году жизни дети почти не реагируют на окружающих людей, не принимают позу «готовности», полностью пассивны, когда их берут на руки [23,26].

Токсическое проявление ртути наступает постепенно. Начальные симптомы неспецифичны и характеризуются только расстройством нервной системы. Вдыхание воздуха с парами ртути или ее летучих производных (пестициды, гранозан, меркулан) концентрацией 0,25 мг/м³, опасно [41]. Даже более низкие концентрации могут вызвать микромеркуриализм. Особенно чувствительны дети младших возрастных групп. Первыми признаками являются повышенная утомляемость, слабость, сонливость, апатия, эмоциональная неустойчивость, головные боли, головокружения (ртутная астения). Одновременно развивается дрожание (ртутный тремор), охватывающее сначала руки, веки, язык, в тяжелых случаях и ноги. Возникает повышенная психическая возбудимость (ртутный эретизм) – застенчивость, робость, пугливость, общая подавленность. Больные крайне раздражительны, угрюмы, часто плачут. Наступает ослабление памяти. Развиваются симптомы органического поражения ЦНС. Редко развивается ртутная энцефалопатия. Заболевания периферической нервной системы протекают по типу множественных невралгий. Иногда развиваются полинейропатии и невриты на фоне других симптомов: боли в конечностях, в области тройничного нерва, легкие расстройства чувствительности по дистальному типу, асимметрия лица. Важнейшим признаком является ослабление силы разгибателей на преимущественно работающей руке (левша, правша). Может развиваться парез локтевого нерва, сенсбилизация и дерматиты с покраснением кожи, отечность, ощущение зуда. Появляются папулы и узелки, гнойничковые фолликулы, язвочки. Микромеркуриализм может возникнуть в результате 8-10-летней хронической интоксикации ртути порядка 10⁻² мг/м³ (на уровне ПДК и даже ниже) [17,21,26]. Основными симптомами являются неврастенический синдром с признаками вегетативной дисфункции и нарушениями нервно-психической сферы. Почти во всех случаях - мелкий тремор пальцев вытянутых рук, у многих тремор век и языка. Характерны кровоточивость десен, гиперсаливация, гингивиты, нарушения менструального цикла.

Согласно современным представлениям [6,9], содержание ртути в биосубстратах не всегда коррелирует с хроническим отравлением, самостоятельного значения не имеет и значимо только в сочетании с клиническими проявлениями. В то же время, «носительство ртути» (при отсутствии клинических признаков интоксикации) требует тщательного наблюдения и периодических осмотров, особенно в клинической педиатрии. Существует мнение [6,33], что ртуть можно отнести к классу ультрамикрорезлементов. Она постоянно присутствует в организме, по-видимому, поступая с пищей и воздухом.

Таким образом, как свидетельствуют опубликованные данные, тяжелые металлы попадают в организм детей и подростков следующими путями: они распылены в воздухе, находятся и накапливаются на поверхностях (детские игрушки, предметы обихода), растворены в пище, питьевой и технической водах. Действие каждого тяжелого металла неодинаково. Поэтому, только их суммарная оценка дает возможность определить токсическое действие на организм ребенка и клинические параметры. Ранжирование клинической симптоматики с уровнем тяжелых металлов в организме детей, мониторинг причинно-следственных связей, выявление распространенности неврологических изменений является приоритетным в клинической педиатрии и неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. ატმოსფერული ჰაერის დაბინძურების ინდიკატორული გაზომვების პირველი ეტაპის შედეგები. საქართველოს გარემოსა და ბუნებრივი რესურსების დაცვის სამინისტრო. 2015.
2. ტაბატაძე თ. თმის ელემენტური სტატუსის გავლენა ბავშვის საზოგადოებრივ ზრდასა და ქცევაზე. მედ. დოქ. დისერტაცია. 2016: 103.
3. Asakura K., Satoh H., Chiba M., Okamoto M., Serizawa K., Nakano M., Omae K. Genotoxicity studies of heavy metals: Lead, bismuth, indium, silver and antimony. *J. Occup. Health.* 2009;51:498–512.
4. Barkley R.A., Murphy K.B. Attention-deficit (hyperactivity disorders). A clinical workbook. The Guilford Press. 2016,148.
5. Barkley R.A. Attention-Deficit Hyperactivity Disorders Handbook for Diagnosis and Treatment 2009.
6. Bowen H.Y. Trace Elements in Biochemistry N.Y.L: Acad. Press 2014; 223.
7. Frick M.A.; Brocki K.L. A multi-factorial perspective on ADHD and ODD in school aged children: what is the role of cognitive regulation, temperament and parental support. *|| Clin. Exp.Neuropsychol.* 2019; 8:1-13.
8. Haagsma Y, Maentens Ch, Polinder S. Assessing disability weights for European countries. *Population Health Metrics* 2016; 14 (11): 15-20.
9. Heavy metals, “ameaningless tem?” (<http://iupac.public/74/5/07/2014>).
10. Heba A. Jassa, Autism: A form of lead and mercury toxicity. *|| Envir.ment. Toxicology and Pharmacology* 2014; v38 (3): 1016-1024.
11. Ilinski T., Shneider Y. Autism and autistic symptoms associated with children lead poisoning. *|| I.App. Res. Env. Toxicology and pharmacology* 2014; 36(2):1010-1018.
12. Iedrychowski W.A., Perera F.P., Majewska R.A., et al. Depressed height gain of children associated with intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and heavy metals: the cohort prospective study. *Environ Res.* 2015;136:141-7.
13. Jass K. Associations between ambient air pollutant mixtures and pediatric asthma emergency department visits in three cities: A classification and aggression three approach. *Environmental health.* 2015;14(58):2-14.
14. Jurewicz J., Polanska K., Hanke W. Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children—An overview of current epidemiological evidence. *Ann. Agric. Environ. Med.* AAEM. 2013;20:465–486.
15. Jensen T.K., Grandjean P., Jorgensen E.B., White R.F., Debes F., Weihe P. Effects of breast feeding on neuropsychological development in a community with methylmercury exposure from seafood. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 2005;15:423–430.
16. Kloke A. Contents of As, Cd, Cr, Pb, Hg plants grown contaminated soil. // Papers Presented to the Symposium of the Effect of Air-born Pollution on vegetation. Warszawa, 2016 Bd.102, h 64,S-201.
17. King Y.B, Prigge MB, King CK at al. Generalizability and reproducibility of functional connectivity in autism. *|| Mal. Autism.* 2019, Jun 24;10;27.
18. Kippler M., Tofail F., Hamadani J.D., Gardner R.M., Grantham-McGregor S.M., Bottai M., Vahter M. Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and Boys: A cohort study in rural Bangladesh. *Environ. Health Perspect.* 2012;120:1462–1468.
19. Karri V., Schuhmacher M., Kumar V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016;48:203–213.
20. Liu J. Environmental Toxicology and Poor cognitive outcomes in children and adults // *I Environ-health.* 2014;76(6):130-138.
21. Megan M., Tschudy M., Kristin M. The harriet lane handbook a manual for pediatric house officers the harriet lane service, childrens medical and surgical center of the Johns Hopkins Hospital. 2012:480.
22. Mohammadfam J, Gebraeil N, Kianfar A et al. Defeloping the health, safety and environment excellence instrument. *Granian Journal of Environmental Health Sciences.* 2018; 10(8); 4-8.
23. Marlowe M, Errera I.etal. Land and mercury levels in emotionally disturbed children. // *J. Orthomol Psychical* 2008,12:260-967.
24. Myers G.J., Thurston S.W., Pearson A.T., Davidson P.W., Cox C., Shamlaye C.F., Cernichiari E., Clarkson T.W. Postnatal exposure to methyl mercury from fish consumption: A review and new data from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology.* 2009;30:338–349.
25. Min-Jing-Lee, Miao-Chun chao, Wen-Jiun chou, Chien-Wei Huang, Ho-Chang Kuo, Sheng-yu Lee, Liang-Jen Wang. Heavy Metals Effect on Susceptibility to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Implication of lead, Cadmium and Antimony. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jun; 15(16):1221.
26. Rossignol D.A. Genuis S.Y. Frye E.E. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review // *Transal Psychiatry.* 2014;4:360-64.
27. Rice D., Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous systems: evidence for humans and animal models // *Envir. Health perspect.* 2016, jun. vol. 108(3):511-533.
28. Saghazadeh A., Rezaei N. Systematic review and meta-analysis links autism and toxic metals and highlights the impact of country development status: Higher blood and erythrocyte levels for mercury and lead, and higher hair antimony, cadmium, lead, and mercury. *Pt BProg. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017;79:340–368.

29. Tabatadze T. Zhorzholiani L. Kherkheulidze M. Karseladze R. Ivanishvili T. Association between short stature and hair elements. // Georgian Medical News, 2015, N10 (247): 25-30.
30. Tabatadze T. Zhorzholiani L. Kherkheulidze M. Kandelaki E. Ivanishvili T. Hair heavy metal and essential trace element concentration in children with autism spectrum disorder. // Georgian Medical News, 2015 N11 (248): 77-81.
31. U.S. Food and Drug Administration Harmful and potentially harmful consistent. Established list Fed. Regist. 2016;24(41):20044-20060 .
32. Visser S.N., Danielson M.L., Bitsko R.H., Holbrook J.R., Kogan M.D., Ghandour R.M., Perou R., Blumberg S.J. Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003–2011. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2014;53:34–46.
33. Wada O. What are Trace Elements. Their deficiency and excess states. // YMAJ. 2004, 47(8):351-558
34. Wang B., Du Y. Cadmium and its neurotoxic effects. Oxid. Med. Cell. Longev. 2013;2013:898034.
35. Zago M.P., Rizwig. et al. Low close mercury toxicity and human health. 2012.
36. Католла В.М. Радомская В.И. Радомская С.М. Влияние малых концентраций ртути на центральную нервную систему // Сиб.экол.журнал 201; 3:353-357.
37. Ларионова Т.К. Биосубстраты человека в аналитическом мониторинге тяжелых металлов // медицина труда и промышленности. 2016;4:28-30.
38. Луцкевич И.Н. Жуков В.В. Методические подходы к изучению негативного влияния тяжелых металлов на состояние здоровья // социальные проблемы медицины и экологии человека. Саратов. 2012; 122-128.
39. Мудрый И.В. Влияние химического загрязнения почвы на здоровье детского населения // Гигиена и санитария. 2008; 4: 32-37.
40. Никенева И.В. Последствия влияния тяжелых металлов на окружающую среду в зоне воздействия промышленных предприятий Ориенбург. Ориенбургский государственный педагогический университет 2019; 03:14
41. Общий справочник для химиков, инженеров и врачей. Вредные вещества в промышленности. Л. Химия. 1999: III том; 600.
42. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-гигиенического благополучия детского населения. // гигиена и санитария. 2008; 2:72-77.
43. Протазов В.Ф. Экология, здравоохранение и охрана окружающей среды. Учебное и справочное пособие. М. Финансы и статистика 2014: 672.
44. Пятая министерская конференция по окружающей среде и охраны здоровья. Парма. Италия, 2010.
45. Черток Н.К. и др. Биологическая функция химических элементов. Справочное пособие, Минск, 2018:172.
46. Чикенева И.В. Последствия влияния тяжелых металлов на окружающую среду в зоне воздействия промышленных предприятий. // Концепт 2016; 12.
47. Юзбеков А.К. Мониторинг демографических процессов и состояние здоровья населения, как основа повышения качества жизни. Вестник Московского государственного гуманитарно-экономического института. 2015; 28-29; 73-76.
48. Юркова Т.И. Тяжелые металлы // Экономика цветной металлургии. Красноярск. 2015, 3, 6:24-28.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF THE EFFECT OF XENOBIOTICS ON CHILDREN AND ADOLESCENTS (REVIEW)

Chochia A., Gogberashvili K., Khachapuridze N., Bakhtadze S., Kapanadze N., Khundadze M.

Tbilisi State Medical University; Center for Mental Health and Prevention of Addiction, Georgia

The literature review presents data on the effect of organic and inorganic compounds, the so-called "main" xenobiotics (lead, mercury) on children and adolescents. It is noted that the effect of each heavy metal is different. Therefore, only their total assessment (blood, urine, saliva, hair, biological tissues) makes it possible to determine the level of toxic effects on the child and confirm the clinical decision. "Carrying mercury", in the absence of clinical signs of intoxication, does not always correlate with chronic poisoning. Ranking of clinical syndromes with the level of heavy metals in the body of children, monitoring of cause-and-effect relationships, detection of the prevalence of neurological changes becomes a priority in clinical Pediatrics. At the moment, the effects of heavy metals on the health of children and adolescents are a universal medical category. It forms the strategy of clinical pediatrics and pediatric neurology and a subject of interest for ecologists, toxicologists and sociologists.

Keywords: lead, mercury, clinical pediatric.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА ОРГАНИЗМ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР)

Чочия А.Т., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б., Хундадзе М.С.

Тбилисский государственный медицинский университет; Центр психического здоровья и профилактики наркомании, Тбилиси, Грузия

В литературном обзоре представлены данные касательно действия органических и неорганических соединений, так называемых «главных» ксенобиотиков (свинец, ртуть) на организм детей и подростков. Обозначена актуальность тематики. Отмечено, что действие каждого тяжелого металла неодинаково. Поэтому, только их суммарная оценка (анализы крови, мочи, слюны, волос, биологических тканей) дает возможность определить уровень токсического действия на организм ребенка и подтвердить клиническое решение. «Носительство ртути», при отсутствии клинических признаков интоксикации, не всегда коррелирует с хроническим отравлением. Ранжирование клинической симптоматики с уровнем тяжелых металлов в организме детей, мониторинг причинно-следственных связей, выявление распространенности неврологических изменений становится приоритетным в клинической педиатрии. На данный момент вопросы действия тяжелых металлов на здоровье детей и подростков являются универсальной медицинской категорией. Она формирует стратегию клинической педиатрии и педиатрической неврологии представляет широкий интерес для экологии, токсикологии и социологии.

რეზიუმე

ქსენობიოტიკების მოქმედების თანამედროვე ასპექტები ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე (ლიტერატურის მიმოხილვა)

ა.ჩონია, ქკოვბერაშვილი, ნ.საჭაპურიძე, ს.ბახტაძე, ნ.კაპაბაძე, მ.ხუნდაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ფსიქიკური ჯანმრთელობის და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ლიტერატურულ მიმოხილვაში მოყვანილია ცნობები ორგანული და არაორგანული ნაერთების, ე.წ., „მთავარი“ ქსენობიოტიკების (ტყვია, ვერცხლის წყალი) მოქმედების შესახებ ბავშვთა და მოზარდთა

ორგანიზმზე. აღნიშნულია თემატიკის აქტუალობა. ნახვენებია, რომ ყოველი მძიმე მეტაბოლური მოქმედება არაერთგვაროვანია. ამგვარად, მარტო მათი ჯამური შეფასება (შარდის, ნერწყვის, თმის, ბიოლოგიური ქსოვილების ანალიზი) გვაძლევს შესაძლებლობას დავადგინოთ ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე ტოქსიკური მოქმედების დონე და მიღებილი იქნას კლინიკური გადაწყვეტილება. „ვერცხლის წყლის მტარებლობა“ კლინიკური ინტოქსიკაციის მაჩვენებლების გარეშე ყოველთვის არ კორელირებს ქრონიკულ მოწამვლასთან. ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე მძიმე მეტაბოლური დონის კლინიკური სინდრომატიკის დახარისხება, მიზეზ-შედეგობითაა მონიტორინგი, ნევროლოგიური ცვლილებების გავრცელების გარკვევა სადღეისოდ წარმოადგენს პრიორიტეტულ მიმართულებას კლინიკურ პედიატრიაში.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА₁- И БЕТА₂-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондарь Т.Н.

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

Фармакогеномические эффекты продолжают привлекать внимание врачей и ученых, поскольку они могут существенно влиять на терапевтический ответ лекарственных препаратов [15]. β-адреноблокаторы (β-АБ) являются краеугольным камнем лечения сердечной недостаточности (СН) [31]. Гены β-адренорецепторов (β-АР) высоко полиморфны, что, по всей вероятности, влияет на заболеваемость [34], прогноз [10] и терапевтический ответ при СН [15]. Полиморфизм Arg389Gly гена β₁-АР кодирует замену Gly на Arg389 [7]. В исследованиях *in vitro* полиморфизм Arg389 гена β₁-АР увеличивает связь с Gs-протеином, в сравнении с Gly389, повышая адренергическую активность рецепторов [12]. При полиморфизме гена Gly389 β₁-АР обладают низкой чувствительностью к экзогенной стимуляции (естественная блокада) [32]. В контролируемых исследованиях при СН (HF-ACTION) продемонстрировано, что при полиморфизме Arg389Arg гена β₁-АР доза β₁-АБ была выше в сравнении с пациентами с аллелью Gly [13].

Полиморфизм Ser49Gly гена β₁-АР – это субституция нуклеотида аденина на гуанин в 145 положении, приводящая к замене аминокислоты глицин на серин в 49 позиции белка рецептора. Генотип 49GlyGly ассоциирован с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС) независимо от применения β-АБ [16].

Эффекты полиморфизма гена β₂-АР, в основном, изучали у больных бронхиальной астмой и его влияние на β-агонисты. Вместе с тем, в ряде исследований продемонстрировано, что аллель Glu27 гена β₂-АР значительно улучшает

систолическую функцию при лечении карведилолом в сравнении с вариантом Gln [24].

Распространение полиморфизмов β₁- и β₂-АР имеет значительные межэтнические отличия, что может влиять на клиническую вариабельность реакции на β-АБ [3]. Показано, что афроамериканцы имеют меньшую чувствительность к терапии β-АБ, а китайцы обладают большей чувствительностью к β-АБ в сравнении с европейцами, что требует применения меньших доз препаратов [23].

Если генетический полиморфизм оказывает существенное влияние на эффективность β-АБ, то при лечении больных СН для достижения максимального эффекта может быть необходимой индивидуальная дозировка препаратов.

Цель исследования – оценка связи эффективности применения бисопролола с полиморфизмом генов β₁- и β₂-адренорецепторов у больных сердечной недостаточностью.

Материал и методы. Все процедуры с участием пациентов проведены в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Проспективное наблюдение и лечение больных проводилось с января 2015 г. по июнь 2019 г. Больные включены в исследование на момент госпитализации в кардиологическое отделение в связи с декомпенсацией СН.

В исследование включен 381 больной СН (120 женщин и 261 мужчина) европеоидной расы. Средний возраст составил 58,00 лет [54,00-67,00]. Критерии включения а исследование: подписание информированного согласия, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, верифицированный диагноз СН II-IV ФК по NYHA. Критерии исключения: неподписание

информированного согласия, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, воспалительные заболевания, другие серьезные патологии (опухоль, туберкулез), которые могут осложнить лечение или снизить ожидаемую продолжительность жизни.

Диагностирование СН, а также лечение больных осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [30].

На протяжении 2 лет наблюдались больные с учетом наличия повторной госпитализации (ПГ) по поводу декомпенсации СН или внутривенное применение петлевых диуретиков и случаев смерти. По данным показателей определяли комбинированную конечную точку (ККТ) как сочетание смерти и госпитализации или внутривенного применения петлевых диуретиков.

Из 381 пациента 301 (79,0%) принимали β-АБ на протяжении периода наблюдения. 80 (21,0%) больных в связи с развитием побочных действий или низкого комплайенса не принимали β-АБ в ходе наблюдения. 39 (13,0%) из 301 больного принимали карведилол; 262 (87,0%) пациентам назначен бисопролол.

У 251 больного определены полиморфизмы генов системы β-адренорецепции. Из них 72 (28,7%) женщины и 179 (71,3%) мужчин. Средний возраст – 58,00 [53,00-66,00] лет (таблица 1). В контрольную группу включено 55 здоровых лиц - 18 (32,7%) женщин и 37 (67,3%) мужчин, средний возраст 57,00 [52,00-65,00] лет. Статистический анализ значимых отличий в распределении по полу и возрасту между контрольной группой и больными СН не выявил.

При отборе генных полиморфизмов использованы три основных критерия: 1) локализация в генах системы β-адренорецепции; 2) частота минорной аллели в европейской популяции ≥5% по данным HarMar; 3) малое количество, отсутствие исследований или противоречивые

данные о роли того или иного полиморфизма относительно эффективности применения β-АБ при СН. Для отбора полиморфизмов использованы базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus. Отобраны 3 полиморфизма в 2 генах. В таблице 2 представлены праймеры для генотипирования. Лабораторный персонал не знал к какой группе относятся пациенты; с целью контроля качества 10% всех образцов ДНК были генотипированы повторно.

Образцы крови для молекулярно-генетических исследований отбирали в вакутайнеры VACUTEST с K3EDTA. ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора реактивов «ДНК-сорб-В» («Амплиценс», РФ). Выделенную ДНК хранили до проведения амплификации при температуре минус 20°C не более 3 месяцев. Генотипирование полиморфных сайтов генов b₁-адренорецепторов (b₁-AP) (rs1801253; c.1165G> C; p.Gly389Arg), b₂-адренорецепторов (b₂-AP) (rs1042714; c.79C> G; p.Gln27Glu) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР РВ) с использованием набора реактивов производства компании «Синтол» согласно инструкции производителя. Для генотипирования полиморфизма Ser49Gly гена b₁-AP (rs1801252; c.145A> G; p.Ser49Gly) использован набор TaqMan SNP Genotyping Assay (Assay ID C_8898508_10) и Universal PCR Master Mix (Ref. 4304437) (Thermo Fisher Scientific, США) согласно руководства TaqMan® Universal PCR Master Mix USER GUIDE (Applied Biosystems by Life Technologies). Амплификацию проводили с помощью «Системы детекции продуктов ПЦР в реальном времени CFX96 Touch (BioRad)». Для аллельной дискриминации использовано программное обеспечение CFX Manager Software.

Все изученные полиморфизмы были в равновесии Харди-Вайнберга в контрольной группе, что исключало вероятность ошибки генотипирования (таблица 3).

Таблица 1. Характеристика изучаемой популяции

	Контрольная группа (n=55)	Больные СН (n=251)	χ ² ; p
Возраст, лет	57,00 [52,00-65,00]	57,00 [52,00 – 65,00]	NA; 0,839
Мужчины, n (%)	37 (67,3)	179 (71,3)	0,225 0,636
Женщины, n (%)	18 (32,7)	72 (28,7)	

Таблица 2. Характеристика изучаемых полиморфизмов

Ген	Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	5'-3'(F)- и 3'-5'(R)-праймеры для ПЦР
b ₁ -AP	rs1801253	c.1165G>C	Gly389Arg	F: ccccgacttcgcaaggccttccag R: gactgctctgctgcgcgcagggc
b ₁ -AP	rs1801252	c.145A>G	p.Ser49Gly	F: ctcggtgctgcctcccgcagcgaa R: gccccgagccgctgtctcagcagtg
b ₂ -AP	rs1042714	c.79C>G	p.Gln27Glu	F: tgcgcccggaccacgacgtcacgcag R: aaagggacgaggtgtgggtggtggg

Таблица 3. Равновесие Харди-Вайнберга (значения p)

Полиморфизм	Контрольная группа (n=55)	Больные СН (n=251)	Всего
Gly389Arg гена b ₁ -AP	0,55	0,0078	0,034
Ser49Gly гена b ₁ -AP	0,55	0,44	0,16
Gln27Glu гена b ₂ -AP	0,43	0,43	0,25

Анализ нормальности распределения показателей проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (распределение данных отличалось от нормального). Количественные показатели сравнивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Разницу частот признаков в группах оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Разницу между значениями считали статистически значимой при уровне критерия значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с помощью пакетов программ IBM®SPSS® Statistics 20.0 (free-download full Version). Генетико-эпидемиологический анализ проведен с помощью on-line программы SNPStats [35] с поправкой на возраст и пол.

Результаты и их обсуждение. За два года наблюдения из 381 больного СН 109 (28,6%) имели ПГ; умерло 24 (6,3%) больных; ККТ зарегистрирована у 127 (33,3%) пациентов.

На первом этапе исследования 250 больных СН, у которых определены полиморфизмы генов b_1 - и b_2 -АР, разделены на 2 группы. I группа - $n=61$ (24,4%) пациент, которые в результате интолерантности или некомплайенса не принимали β -АБ. II группа - $n=190$ (75,6%) больных, принимавших бисопролол. Больные обеих групп не отличались между со-

бой по возрасту, полу, риску смерти (таблица 4). У больных, принимавших бисопролол на протяжении 2 лет, отмечено уменьшение рисков ПГ (0,519 (0,278–0,967), $p = 0,037$) и ККТ (ОШ=0,494 (0,271–0,900); $p = 0,030$).

Анализ связи эффективности применения бисопролола с полиморфизмами генов b_1 - и b_2 -АР с учетом ПГ, смертности и развития ККТ у больных СН на протяжении 2 лет лечения значимых закономерностей не выявил.

На следующем этапе анализа больных СН, принимавших бисопролол, разделили на две группы: I - 86 (45,3%) пациентов, у которых во время титрации ввиду побочных эффектов доза препарата ≥ 5 мг не достигнута; II группа – 104 (54,7%) больных, у которых максимально-переносимая доза бисопролола была > 5 мг (таблица 5). Группы не отличались между собой по полу и возрасту. Пациенты, принимавшие бисопролол в дозе > 5 мг имели тенденцию к снижению риска ПГ в сравнении с больными, которые принимали препарат в меньшей дозе (ОШ = 0,511 (0,256–1,017), $p = 0,054$).

Анализ связи эффективности применения бисопролола в разных дозовых режимах с полиморфизмами генов b_1 - и b_2 -АР с учетом развития ККТ на протяжении 2 лет лечения представлен в таблице 5.

В таблице 6 представлен данные анализа зависимости течения СН от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -АР и дозы β -АБ

Таблица 4. Характеристика групп больных СН в зависимости от лечения (без β -АБ/с бисопрололом) ($n=251$)

	Лечение		χ^2 ; p	ОШ (95 % ДИ)
	Без β -АБ (n = 61)	С β -АБ (бисопролол) (n=190)		
Возраст, лет	58,00 [58,00-65,50]	58,00 [58,00-66,00]	NA; 0,996	NA
Мужчины, n (%)	42 (68,9)	137 (72,1)	0,239; 0,629	
Женщины, n (%)	19 (31,1)	53 (27,9)		
ПГ, n (%)	22 (36,1)	43 (22,6)	4,343; 0,037	0,519 (0,278-0,967)
Смерть, n (%)	5 (8,2)	11 (5,8)	0,448; 0,503	0,688 (0,229-2,065)
ККТ, n (%)	26 (42,6)	51 (26,8)	5,407; 0,030	0,494 (0,271-0,900)

Таблица 5. Характеристика групп больных СН, принимавших бисопролол в разных дозах ($n=190$)

Параметры	Доза бисопролола		χ^2 ; p	ОШ (95 % ДИ)
	≤ 5 мг (n=86)	> 5 мг (n=104)		
Возраст, лет	57,00 [51,00 – 65,25]	58,00 [54,25 – 66,00]	NA; 0,146	-
Мужчины, n (%)	60 (69,8)	71 (68,3)	0,049; 0,876	
Женщины, n (%)	26 (30,2)	33 (31,7)		
ПГ, n (%)	25 (29,1)	18 (17,3)	3,719; 0,054	0,511 (0,256-1,017)
Смерть, n (%)	4 (4,7)	7 (6,7)	0,373; 0,541	1,479 (0,418-5,232)
ККТ, n (%)	26 (30,2)	25 (24,0)	0,920; 0,338	0,738 (0,384-1,390)

Таблица 6. Зависимость течения СН от полиморфизмов генов β_1 - и β_2 -АР и дозы β -АБ

Полиморфизм Gly389Arg (с,1165G>C) гена β_1 -АР (n=186)						
Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=83)			Доза β -АБ > 5 мг (n=103)		
	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95 % ДИ)	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95% ДИ)
G / G	34	12	1,00	46	16	1,02 (0,42-2,45)
G / C	16	10	1,63 (0,58-4,62)	25	9	1,00 (0,36-2,74)
C / C	9	2	0,63 (0,12-3,40)	7	0	0,00
p = 0,30						
Полиморфизм Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР (n=189)						
Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=85)			Доза β -АБ > 5 мг (n=104)		
	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95 % ДИ)	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95% ДИ)
G / G	45	18	1,00	47	23	1,29 (0,61-2,73)
G / A	13	8	1,76 (0,61-5,10)	30	2	0,18 (0,04-0,84)
A / A	1	0	0,00	2	0	0,00
p = 0,014						
Полиморфизм Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -АР (n=188)						
Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=85)			Доза β -АБ > 5 мг (n=103)		
	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95 % ДИ)	Без ККТ	С ККТ	ОШ (95% ДИ)
C / C	20	11	1,00	37	3	0,14 (0,04-0,58)
C / G	30	12	0,64 (0,23-1,77)	26	18	1,18 (0,45-3,08)
G / G	9	3	0,54 (0,12-2,47)	15	4	0,45 (0,12-1,75)
p = 0,006						

Таблица 7. Зависимость риска ПГ больных СН от полиморфизма Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -АР (n=188) и дозы β -АБ

Полиморфизм	Доза β -АБ ≤ 5 мг (n=85)			Доза β -АБ > 5 мг (n=103)		
	Без ПГ	С ПГ	ОШ (95% ДИ)	Без ПГ	С ПГ	ОШ (95% ДИ)
C / C	20	11	1,00	38	2	0,09 (0,02 - 0,46)
C / G	31	11	0,60 (0,21-1,67)	32	12	0,64 (0,23 - 1,74)
G / G	9	3	0,57 (0,13-2,59)	15	4	0,43 (0,11-1,66)
p = 0,018						

Анализ не продемонстрировал значимой связи эффективности применения бисопролола с полиморфизмом Gly389Arg (с,1165G>C) гена β_1 -АР (таблица 6).

Лечение больных СН бисопрололом в дозе > 5 мг приводит к снижению риска ККТ при наличии G/A полиморфизма Ser49Gly (с,145A>G) гена β_1 -АР (ОШ=0,18 (0,04 – 0,84), при $p=0,014$). Так в данной когорте, ККТ была зарегистрирована у 2 (1,9%) больных, против 8 (9,4%) пациентов с данным полиморфизмом, но при применении бисопролола в дозе ≤ 5 мг (таблица 6).

Анализ продемонстрировал, что применение бисопролола в дозе > 5 мг приводит к снижению риска ККТ у больных СН, которые являются гомозиготами по аллели С (С/С) полиморфизма Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,14 (0,04–0,58), при $p=0,006$) (таблица 6). В данной подгруппе ККТ зарегистрирована у 3 (2,9%) больных против 11 (12,9%) пациентов с этим полиморфизмом, но при применении бисопролола в дозе ≤ 5 мг.

Выявлено, что применение бисопролола в дозе > 5 мг приводит к снижению риска ПГ у больных СН, которые являются гомозиготами по аллели С (С/С) полиморфизма Gln27Glu (с,79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,09 (0,02–0,46), при $p=0,018$) (таблица 7). В этой подгруппе ПГ зарегистрирована у 2 (1,9%) больных против 11 (12,9%) пациентов с данным полиморфизмом, но при применении бисопролола в дозе ≤ 5 мг.

Статистический анализ также эффективности бисопролола с учетом риска ПГ не выявил.

Анализ не выявил также достоверной зависимости эффективности бисопролола от полиморфизмов Gly389Arg и Ser49Gly гена β_1 -АР и полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -АР с учетом риска смерти больных с СН в течение 2 лет лечения.

В 1980–1990-х гг. сформулирована нейрогуморальная модель патогенеза СН, и взгляд на лечение заболевания изменился коренным образом: доказана связь устойчивого повышения активности симпатoadренальной системы с прогрессированием дисфункции и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), неуклонным снижением миокардиального резерва, ускоренным разрушением кардиомиоцитов вследствие некроза и апоптоза и, в конечном счете – с неблагоприятным прогнозом для больных [14]. В результате клинических и экспериментальных исследований зарегистрированы такие эффекты β -АБ как способность предотвращать ремоделирование ЛЖ, замедлять дилатацию камер сердца, даже улучшать сократительную функцию кардио-

миоцитов. Длительное применение б-АБ в экспериментальных исследованиях приводит к снижению скорости апоптоза кардиомиоцитов [33]. До начала XXI столетия проведено 16 крупных исследований по применению различных б-АБ у больных СН в дополнение к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и мочегонными препаратами, в которых продемонстрировано, что лечение б-АБ снижает риск смерти, в среднем, на 22%, повторной госпитализации – на 24% у больных с данной патологией [5]. Одним из наиболее изученных и широко применяемых в настоящее время препаратов из данной группы является бисопролол. Это селективный β_1 -антагонист без внутренней симпатомиметической активности и вазодилатирующих свойств [1].

Влияние гемодинамических эффектов бисопролола на прогноз у больных СН изучено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CIBIS I (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [19]. Продemonстрировано значимое снижение частоты ПГ в связи с декомпенсацией СН (61 против 90 в группе плацебо). Достоверного различия в показателях общей смертности и внезапной смерти не отмечено, хотя тенденция к более низким показателям в группе бисопролола была очевидной [19]. Результаты CIBIS I послужили основанием для исследования CIBIS II. Планировался 3-летний период наблюдения. Основная цель исследования состояла в оценке влияния лечения бисопрололом на смертность больных СН [40]. Исследование было досрочно остановлено после проведения второго промежуточного анализа. Средняя продолжительность наблюдения на тот момент составила 1,3 года. В группе активного лечения общая смертность оказалась ниже, чем в группе плацебо (11,8% против 17,3%, $p < 0,0001$), частота внезапной смерти на фоне приема бисопролола также была достоверно ниже – 3,6% против 6,3%, $p < 0,0011$. Результаты не зависели от возраста, генеза и исходной тяжести заболевания [40]. В нашем исследовании установлено, что применение бисопролола на протяжении 2 лет приводит к значимому снижению рисков ПГ (ОШ=0,519 (0,278–0,967); $p=0,037$) и ККТ (ОШ=0,494 (0,271–0,900); $p=0,030$).

Во многих исследованиях [11,20,22,24,25,38,42] оценено влияние полиморфизмов генов β_1 -АР на эффективность б-АБ. Из них: в 2 исследования были включены пациенты с СН из Восточной Азии, в 3 – включены европейцы и 3 исследования были смешанными (проходили в Южной Америке, преимущественно включали афроамериканцев и бывших европейцев). Показатели внутрисердечной гемодинамики (данные эхо-кардиоскопии и радионуклидной вентрикулографии) использованы для оценки эффективности терапии б-АБ, которые применялись минимум в течение 3

месяцев. Применяли разные виды б-АБ, как селективные (метопролол и бисопролол) так и неселективные (карведилол, буциндолол). Доза б-АБ была целевой или максимально переносимой. Значимых различий в снижении ЧСС между гомозиготами Arg389 и носителями Gly389 (ОШ=20,47 (21,65–0,71), при $p=0,43$) не выявлено. Даже с учетом этнических аспектов снижение ЧСС при лечении б-АБ не отличалось у гомозигот Arg389 и Gly389. Выявлено значимое улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики у гомозигот по Arg389 (ОШ=1,83 (0,72–2,94), при $p=0,01$) в сравнении с носителями Gly389. Еще один метаанализ, включавший 3 исследования [8,24,41] и 477 пациентов, показал, что улучшение параметров ЛЖ имели характер тенденции у гомозигот по Arg389 в сравнении с носителями Gly389-аллели (ОШ=20,16 (20,35–0,02), при $p=0,07$). В другом групповом анализе увеличение показателя фракции выброса у гомозиготных больных по Arg389 аллели было значительно выше, чем у носителей Gly389 (ОШ=2,08 (0,94–3,22), при $p=0,01$) только при лечении селективными β_1 -АБ в противовес больным, принимавшим неселективный б-АБ (ОШ=1,90 (20,46–4,26), при $p=0,11$) [31].

В 10 исследованиях оценено влияние полиморфизма β_1 -АР на течение СН (учитывали смерть и/или ККТ). В 2 из них применяли селективные β_1 -АБ, метопролол CR/XL (исследование MERIT-HF) и буциндолол (исследование – BEST), при этом все больные принимали β_1 -АБ. В других 8 исследованиях минимум 70% больных принимали β_1 -АБ, виды и дозы препаратов назначали врачи (бисопролол, карведилол и метопролол). Больные были преимущественно европеоидной расы. Этиология СН была разной (ИБС, дилатационная кардиомиопатия, артериальная гипертензия). Существенного различия между гомозиготными больными по Arg389 и Gly389 по общей смертности (ОР=1,07 (0,94–1,21), при $p = 0,29$) или ККТ (ОР=1,05 (0,95–16,16), при $p=0,37$) не установлено [31].

Достоверной связи эффективности бисопролола (в целом и в разных дозовых режимах) с полиморфизмом Gly389Arg (с.1165G>C) гена β_1 -АР с учетом снижения риска ПГ, ККТ и смертности выявить не удалось.

Следует отметить, что согласно данным проведенного нами исследования для полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР наблюдалось отклонение от равновесия Харди-Вайнберга как в целом по группе больных СН ($p=0,034$) (таблица 3), так и в подгруппах с ККТ ($p=0,0078$), с ПГ ($p=0,01$) и летальными случаями (ЛС) ($p=0,03$). Следует предположить, что данный феномен обусловлен недостатком гетерозигот этого генотипа. Так, в целом по группе пациентов с СН и в подгруппах с благоприятным течением заболевания, процент гетерозиготных больных составил менее 33 (таблица 8).

Таблица 8. Точный тест равновесия Харди-Вайнберга (полиморфизм Gly389Arg гена β_1 -АР)

Группы больных	Аллели					
	N1-1	N1-2	N2-2	N1	N2	p
Все больные (n=187)	109	60 (32,1%)	18	278	96	0,034
Без ККТ (n=138)	81	41 (29,7%)	16	203	73	0,0078
С ККТ (n=49)	28	19 (38,8%)	2	75	23	1
Без ПГ (n=146)	86	44 (30,1%)	16	216	76	0,01
С ПГ (n=41)	23	16 (39,0%)	2	62	20	1
Без ЛС (n=176)	102	56 (31,8%)	18	260	92	0,03
С ЛС (n=11)	7	4 (36,4%)	0	18	4	1

По другим полиморфизмам отклонений равновесия Харди-Вайнберга не наблюдалось (таблица 3). Тот факт, что все изученные нами полиморфизмы в контрольной группе и у больных СН были в равновесии Харди-Вайнберга, исключает ошибку генотипирования. Вероятными причинами отклонения от равновесия Харди-Вайнберга для полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР в группе больных СН, на наш взгляд, была ее малая численность и большая миграция населения в регионе исследования [2].

Относительно данных о влиянии полиморфизма Ser49Gly гена β_1 -АР на течение СН, в исследованиях установлено, что Gly49-аллель значительно повышает риск развития СН (ОР=1,22 (1,04-1,43), при $p=0,02$) в сравнении с Ser49 [31]. В этническом аспекте Gly49 аллель значительно повышает риск СН в сравнении с Ser49 (ОР=1,18 (1,06-1,31), при $p=0,01$) у восточных азиатов, однако данные носили противоречивый характер в разных исследованиях [31]. Кумулятивная смертность среди гомозиготных по Ser49 аллели больных СН значимо не отличалась от таковой в группе Gly49-носителей (ОР=1,36 (0,93-2,01), при $p=0,12$), аналогичные результаты получены и по ККТ (ОР=0,94 (0,61-1,44), при $p=0,76$) [31].

В многоцентровом исследовании MERIT-HF изучалась связь полиморфного маркера Gly49Ser с эффективностью метопролола у больных СН. Полиморфный маркер Gly49Ser не ассоциирован с развитием данной патологии. Аллель 49Ser связан с относительно большей потребностью в сопутствующих лекарственных средствах во время начальной фазы титрования метопролола, однако это не повлияло на максимально переносимую дозу метопролола, на результаты 6-минутного теста или качество жизни. На фоне длительного приема метопролола выявлено более выраженное снижение конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов-носителей аллеля 49Gly [39]. Однако связи полиморфизма с изменением фракции выброса на фоне лечения β -АБ (метопролол, карведилол и бисопролол) не наблюдалось. Госпитализация и показатели смертности за пять лет были значительно ниже среди пациентов, имевших в генотипе аллель 49Ser и принимавших β -АБ, а у пациентов с аллелем «дикого типа», не принимавших β -АБ, был менее благоприятный прогноз. Аллель 49Ser также связан с улучшением выживания на протяжении пяти лет у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, которые принимали β -АБ [28].

Наше исследование продемонстрировало, что лечение больных бисопрололом в дозе >5 мг приводит к снижению риска ККТ при наличии G/A - полиморфизма Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР (ОШ=0,18 (0,04-0,84), при $p=0,014$).

Однонуклеотидная замена цитозина (C) на гуанин (G) в положении 79 гена β_2 -АР приводит к замене глутамина (Gln) на глутаминовую кислоту (Glu) в 27 кодоне (rs1042714) [6]. Аллель C называют аллелем «дикого типа», поскольку он чаще встречается в популяции, а аллель глутаминовой кислоты встречается реже, поэтому называется «мутантной» [6]. Полиморфизм в 27 кодоне не меняет способность связывать катехоламины β_2 -АР и не влияет на аденилатциклазную активность [4]. Тем не менее, исследования продемонстрировали, что этот полиморфизм тесно связан с чувствительностью данного рецептора к понижающей регуляции [37]. Исследования *in vitro* показали, что Glu27 аллельный вариант имеет большую степень десенсibilизации по отношению к Gln27 варианту после введения изопrenalина [29]. Предполагается, что мутантный аллель имеет большую

устойчивость к понижающей регуляции, чем дикий, поскольку он вызывает изменения в конформации β_2 -АР [29]. Имеется исследование, в котором продемонстрировано, что гомозиготы Gln27Gln, которые характеризуются сниженной экспрессией гена в сравнении с Glu27Glu отличались меньшей выживаемостью при СН [21]. Covolo L. et al. [9] предположили, что данный полиморфизм гена β_2 -АР не влияет на риск развития СН, однако влияет на течение уже развившегося заболевания. Обнаружить исследования о связи данного полиморфизма с эффективностью селективных β_1 -АБ нам не удалось. Имеется только одно исследование, свидетельствующее, что применение неселективного β -АБ карведилола у больных СН, носителей С-аллели полиморфизма Gln27Glu гена β_2 -АР в комбинации с гомозиготным (Arg389) генотипом полиморфизма Gly389Arg гена β_1 -АР, приводит к двукратному снижению смертности [26].

По результатам проведенного нами исследования, применение бисопролола в дозе >5 мг приводит к снижению риска ПГ и ККТ при наличии гомозиготного генотипа C/C полиморфизма Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,09 (0,02-0,46), при $p=0,018$ и ОШ=0,14 (0,04-0,58), при $p=0,006$, соответственно). Объяснением данного результата может быть благоприятное влияние бисопролола в максимальной дозе при данном полиморфизме с позиции предотвращения развития желудочковой эктопической активности. В ряде исследований продемонстрирована связь полиморфизма гена β_2 -АР с риском развития желудочковых нарушений ритма. В доклиническом исследовании на модели трансгенных мышей показана роль Gln27-генотипа гена β_2 -АР в возникновении желудочковой тахикардии [27]. В клиническом исследовании показано, что гаплотип Gly16/Gln27 является фактором риска медикаментозно-индуцированной желудочковой тахикардии типа torsades de pointes [17]. Другие ученые показали, что гомозиготный генотип β_2 -АР Gln27 связан с высоким риском развития внезапной сердечной смерти и высокой частотой аритмогенной смерти среди больных острым коронарным синдромом, переставших принимать β -АБ [18,36]. Риск развития внезапной смерти в группе гомозигот Gln27 достигал 64% [36].

Наше исследование предполагает наличие связи дозозависимого эффекта селективного β_1 -АБ бисопролола с гетерозиготным (G/A) гаплотипом полиморфизма Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -АР и потенциально проаритмогенным (C/C) гаплотипом полиморфизма Gln27Glu β_2 -АР.

Выводы.

1. Лечение сердечной недостаточности бисопрололом в течение 2 лет приводит к снижению риска повторной госпитализации (ОШ=0,519 (0,278-0,967); $p=0,037$) и комбинированной конечной точки (ОШ=0,494 (0,271-0,900); $p=0,030$).
2. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что врожденные генетические отличия в путях β -адренорецепции могут влиять на эффективность применения бисопролола при сердечной недостаточности. Лечение больных бисопрололом в дозе >5 мг приводит к снижению риска комбинированной конечной точки при наличии G/A полиморфизма Ser49Gly (с.145A>G) гена β_1 -адренорецепторов (ОШ=0,18 (0,04-0,84), при $p=0,014$). Применение данного препарата в этой дозе также приводит к уменьшению риска повторной госпитализации и комбинированной конечной точки при наличии гомозиготного генотипа C (C/C) полиморфизма Gln27Glu (с.79C>G) гена β_2 -адренорецепторов (ОШ=0,09 (0,02-0,46), при $p=0,018$ и ОШ=0,14 (0,04-0,58), при $p=0,006$, соответственно).

Перспективы дальнейших исследований. Поскольку проведенное исследование ограничено небольшим количеством больных и малым периодом наблюдения, это уменьшает силу статистических данных и требует дальнейшего набора пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затеишкова А.А. Бисопролол в лечении сердечной недостаточности // РМЖ 2015; 15: 854.
2. Сьомченко В.В., Рубан А.А. Аналіз внутрішнього та зовнішнього міграційного руху населення України. Економіка і суспільство. 2018; 16: 959-964.
3. Biolo A, Clausell N, Santos KG, et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arrhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2008;102:726-732.
4. Biolo, A., Salvaro, R., Clausell, et al. Impact of beta-2 Thr164Ile and combined beta-adrenergic receptor polymorphisms on prognosis in a cohort of heart failure outpatients. *Braz J Med Biol.* 2010; 43: 565-71.
5. Bouzamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2001; 15 (2): 95–109.
6. Brodde O.E. Beta(1) and beta(2) adrenoreceptor polymorphisms: Functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther.* 2008; 117: 1-29
7. Cappola T.P., Dorn G.W 2nd. Clinical considerations of heritable factors in common heart failure. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4: 701-709.
8. Chen L., Meyers D., Javorsky G., et al. Arg389Glybeta1- adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics.* 2007; 17: 941–949.
9. Covolo, L., Gelatti, U., Metra, M., et al. Role of beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1534–1541.
10. Cresci S, Kelly RJ, Cappola TP, et al. Clinical and genetic modifiers of long-term survival in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 432-444.
11. de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta-1 and beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15: 137–142.
12. Filigheddu F. Genetic prediction of heart failure incidence, prognosis and beta-blocker response. *Mol Diagn Ther* 2013;17:205-219.
13. Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail* 2013;15:258-266.
14. Francis G.S. J Neurohumoral activation and progression of heart failure: hypothetical and clinical considerations. *Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32 (Suppl. 1): 16–21.
15. Hae-Young Lee , Wook-Jin Chung , Hui-Kyung Jeon, et al. Impact of the β -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between β adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med.* 2016; 31: 277-287.
16. Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(1): 44-52.
17. Kanki, H., Yang, P., Xie, H.G., et al. Polymorphisms in beta-adrenergic receptor genes in the acquired long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 13(3), 252-256.
18. Lanfear, D.E., Jones, P.G., Marsh, S. (2005). Beta2-adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving beta-blocker therapy after an acute coronary syndrome. *Jama.*, 28; 294 (12), 1526–1533.
19. Lechat P, Escolano S., Golmard J.L. et al. Prognostic Value of Bisoprolol-Induced Hemodynamic Effects in Heart Failure During the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 2197–2200.
20. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, Weber SA, Greene SM, et al. (2006) A polymorphism within a conserved beta (1) - adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 11288–11293.
21. Lobmeyer, M.T., Gong, Y., Terra, S.G. (2007). Synergistic polymorphisms of beta(1) and alpha(2c) adrenergic receptors and the influence on left ventricular ejection fraction response to beta-blocker therapy in heart failure *Pharmacogenet. Genom.*, 17., 277-282.
22. Luo M, Bi Y, Xu YX (2007) Effects of metoprolol on beta1 adrenergic receptor polymorphism and receptor density in urban Chinese patients with heart failure. *Chin Med J (Engl)* 120: 1720–1723.
23. Mahesh Kumar KN, Ramu P, Rajan S, Shewade DG, Balachander J, Adithan C. Genetic polymorphisms of beta1 adrenergic receptor and their influence on the cardiovascular responses to metoprolol in a South Indian population. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:459-466.
24. Metra M, Covolo L, Pezzali N, Zaca` V, Bugatti S, et al. (2010) Role of betaadrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of betablockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 24: 49–60.
25. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, et al. (2003) Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* 9: 1300–1305.
26. Morten Petersen. Jon T. Andersen. Brian R. Hjeltvang. Kasper Broedbaek. Shoaib Afzal. Mette Nyegaard. Anders D. Børglum, Steen Stender. Lars Køber. Christian Torp-Pedersen, & Henrik E. Poulsen. Association of beta-adrenergic receptor polymorphisms and mortality in carvedilol-treated chronic heart-failure patients. *Br J Clin Pharmacol* 2011 71:4 / 556–565
27. Nguyen, MN, Kiriazis, H, Ruggiero, D, Gao, XM, Su, Y, Jian, A, Han, LP, McMullen, JR, Du, XJ. (2015) Spontaneous ventricular tachyarrhythmias in β 2-adrenoceptor transgenic mice in relation to cardiac interstitial fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, Sep;309(5), H946-57.
28. Pacanowski, A.M. ADRB1 Gene Summary / A.M. Pacanowski, J.A. Johnson // *Pharmacological Reviews.* – 2007. – Vol. 59. – № 1. – P. 2-4.
29. Panebra, A. Wang, W.C., Malone, M.M., Pitter, D.R., Weiss, S.T., Hawkins, G.A., Liggett, S.B. (2010). Common ADRB2 haplotypes derived from 26 polymorphic sites direct beta2-adrenergic receptor expression and regulation phenotypes. *PLoS One.* 29., e11819.
30. Ponikowski P, Voors A., Anker D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiol-

ogy (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2016; 8: 123.

31. Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. JACC Heart Fail 2013;1:21-28.

32. Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. J Clin Invest 2007;117:229-235.

33. Sabbah H.N. Biologic rationale for the use of beta-blockers in the treatment of heart failure // Heart Fail. Rev. 2004. Vol. 9 (2). P. 91–97.

34. Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1- and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med 2002;347:1135-1142.

35. Sole, X., Guino, E., Valls, J., Iniesta, R., Moreno, V. (2006) SNPStats: a web tool for the analysis of association studies Bioinformatics, 22, 1928-1929.

36. Sotoodehnia, N., Siscovick, D.S., Vatta, M., Psaty, B.M., Tracy, R.P., Towbin, J.A., Lemaitre, R.N., Rea, T.D., Durda, J.P., Chang, J.M., Lumley, T.S., Kuller, L.H., Burke, G.L., Heckbert, S.R. (2006) Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. Circulation., Apr 18, Vol. 113(15), 1842-1848.

37. Taira, C.A. Carranza, A., Mayer, M., Di Verniero C., Opezzo, J.A., Höcht, C. (2008) Therapeutic implications of beta-adrenergic receptor pharmacodynamic properties. Curr Clin Pharmacol., 3., 174-84.

38. Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, et al. (2005) Beta1- adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. Pharmacogenet Genomics 15: 227–234.

39. Terra, S.G. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure / S.G. Terra, D.F. Pauly, C.R. Lee et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77(3). – P.127-137.

40. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. CIBIS-II Investigators and Committees // Lancet. 1999. Vol. 353, № 9146. P. 9–13.

41. Yu WP, Lou M, Deng B, Song HM, Wang HB (2006) Beta1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism and response to bisoprolol in patients with chronic heart failure. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi 34: 776–780.

SUMMARY

POLYMORPHISM OF THE BETA₁- AND BETA₂-ADRENERGIC RECEPTOR GENES AND BISOPROLOL EFFICIENCY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Pyvovar S., Rudyk I., Isayeva G., Lozyk T., Galchinskaya V., Bondar T.

The Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

The work was aimed at studying the relationship between the efficiency of bisoprolol and the polymorphism of beta1- and beta2-adrenergic receptors (beta-AR) genes in patients with heart failure.

The two-year study included 251 patients with heart failure (with myocardial infarction on the background of coronary heart disease). During hospitalization, a standardized examination and prescription of therapy was carried out, including beta-adrenergic blocking agent (beta1-AB) - bisoprolol. Afterward, 61 (24.4%) patients stopped taking beta1-AB (bisoprolol) as a result of intolerance or violation of compliance; 190 patients took bisoprolol for 2 years. The frequency of rehospitalization (RH) due to decompensation of heart failure (HF) (or intravenous injection of loop diuretics), mortality, and the development of a composite endpoint (CE) for 2 years was taken into account. The control group consisted of 55 healthy individuals. Genotyping was performed using 3 polymorphisms (Gly389Arg of the beta1-AR gene, Ser49Gly of the beta1-AR gene, Gln27Glu of the beta2-AR gene) using the polymerase chain reaction. Genetic and epidemiological analysis was carried out using the SNPStats program.

The use of bisoprolol with HF reduces the risk of re-hospitalization (odds ratio (OR)=0.519 (0.278–0.967); p=0.037) and CE (OR=0.494 (0.271–0.900); p=0.030) for 2 years of treatment. Treatment of patients with bisoprolol in a dose of >5 mg leads to a decrease in the risk of CE with G/A polymorphism Ser49Gly (c.145A> G) of the beta1-AR gene (OR=0.18 (0.04-0.84), with p=0.014). The use of this drug at this dose also leads to a decrease in the frequency of RH and CE with the homozygous genotype C (C/C) of the Gln27Glu polymorphism (c.79C>G) of the beta2-AR gene (OR=0.09 (0.02–0.46), at p=0.018 and OR=0.14 (0.04–0.58), at p=0.006, respectively).

Keywords: heart failure, polymorphism, gene, beta1-adrenergic receptors, beta2-adrenergic receptors, bisoprolol, efficiency.

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕТА₁- И БЕТА₂-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондар Т.Н.

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

Исследование проведено с целью изучить связь эффективности применения бисопролола с полиморфизмом генов beta1- и beta2-адренорецепторов (beta-AP) у больных с сердечной недостаточностью (СН).

В двухлетнее исследование включено 251 пациент с СН (с перенесенным инфарктом миокарда на фоне ишемической болезни сердца). При госпитализации проведено стандартизированное обследование и назначение терапии, в том числе и beta-адреноблокатора (beta1-АБ) - бисопролол. В последующем 61 (24,4 %) больных перестали принимать beta1-АБ (бисопролол) в результате интолерантности или нарушения комплайенса; 190 больных принимали бисопролол на протяжении 2 лет. Учитывали частоту повторной госпитализации (ПГ) (или внутривенное введение петлевых диуретиков) из-за декомпенсации СН, смертность и развитие комбинированной конечной точки (ККТ) на протяжении 2 лет. Контрольную группу составили 55 здоровых лиц. Выполнялось генотипирование по 3 полиморфизмам (Gly389Arg гена beta1-AP, Ser49Gly гена beta1-AP, Gln27Glu гена beta2-AP) при помощи полимеразно-цепной реакции. Генетико-эпидемиологический ана-

лиз осуществлялся с помощью программы SNPStats. Применение биспролола при СН приводит к уменьшению риска повторной госпитализации (отношение шансов (ОШ)=0,519 (0,278-0,967); $p=0,037$) и ККТ (ОШ = 0,494 (0,271-0,900); $p=0,030$) на протяжении 2 лет лечения. Лечение больных биспрололом в дозе >5 мг приводит к уменьшению риска ККТ при G/A полиморфизме Ser49Gly (c.145A>G) гена β_1 -АР (ОШ = 0,18 (0,04-0,84), при $p = 0,014$). Использование этого препарата в данной дозе также приводит к снижению частоты ПГ и ККТ при гомозиготном генотипе С (C/C) полиморфизма Gln27Glu (c.79C>G) гена β_2 -АР (ОШ=0,09 (0,02-0,46), при $p=0,018$ и ОШ=0,14 (0,04-0,58), при $p=0,006$, соответственно).

რეზიუმე

ბეტა₁- და ბეტა₂-ადრენორეცეპტორების გენების პოლიმორფიზმი და ბისოპროლოლის ეფექტურობა პაციენტებში გულის უკმარისობით

ს. პივოვარი, ი. რუდიკი, ა. ისაევა, ტ. ლოზიკი,
ვ. გალჩინსკაია, ტ. ბონდარი

ღ მაღლის სახელობის თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბისოპროლოლის გამოყენების ეფექტურობის კავშირის შეფასება β_1 - და β_2 -ადრენორეცეპტორების გენების პოლიმორფიზმთან პაციენტებში გულის უკმარისობით.

ორწლიან კვლევაში ჩართული იყო 251 პაციენტი გულის უკმარისობით (გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტით გულის იშემიური დაავადების ფონზე). ჰოსპიტალიზაციის ეტაპზე ჩატარდა სტანდარტიზებული გამოკვლევა და დაინიშნა მკურნალობა, მათ შორის β_1 -ადრენობლოკატორი – ბისოპროლოლი.

შემდგომ 61 (24,4 %) პაციენტმა ინტელერანტობის ან კომპლაინსის დარღვევის გამო შეწყვიტა ბისოპროლოლის მიღება; 190 პაციენტი ბისოპროლოლს იღებდა ორი წლის განმავლობაში. მხედველობაში მიიღებოდა განმეორებითი ჰოსპიტალიზაცია (ან მარყუჟიანი დიურეტიკების ინტრავენური შეყვანა) გულის უკმარისობის დეკომპენსაციის გამო, სიკვდილობა და კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარება ორი წლის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 55 ჯანმრთელმა პირმა. გენოტიპირება ხორციელდებოდა სამი პოლიმორფიზმის მიხედვით (β_1 -ადრენორეცეპტორის გენის Gly389Arg და Ser49Gly, β_2 -ადრენორეცეპტორის გენის Gln27Glu) პოლიმერაზული-ჯაჭვური რეაქციის მეშვეობით. გენეტიკურ-ეპიდემიოლოგიური ანალიზი განხორციელდა პროგრამით SNPStats.

ბისოპროლოლის გამოყენება გულის უკმარისობის დროს განსაზღვრავს განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის რისკის (შანსების თანაფარდობა=0,519 (0,278-0,967); $p = 0,037$) და კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარების (შანსების თანაფარდობა=0,494 (0,271-0,900); $p = 0,030$) შემცირებას მკურნალობის ორი წლის მანძილზე. პაციენტების მკურნალობა ბისოპროლოლით 5 მგ-ზე მეტი დოზით განაპირობებს კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარებას β_1 -ადრენორეცეპტორის Ser49Gly გენის G/A პოლიმორფიზმის დროს (c.145A>G) (შანსების თანაფარდობა=0,18 (0,04-0,84), $p = 0,014$). ამ პრეპარატის გამოყენება მოცემული დოზით ასევე განსაზღვრავს განმეორებითი ჰოსპიტალიზაციის და კომბინირებული საბოლოო წერტილის განვითარების შემცირებას β_2 -ადრენორეცეპტორის Gln27Glu გენის C/C პოლიმორფიზმის (c.79C>G) პომოზიგოტური C გენოტიპის დროს (შანსების თანაფარდობა=0,09 (0,02-0,46), $p = 0,018$ და შანსების თანაფარდობა=0,14 (0,04-0,58), $p = 0,006$, შესაბამისად).

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КРАТКОСРОЧНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКГ СИГНАЛА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

^{1,2,3}Попов В.В., ¹Явися А.М., ^{1,4}Буланова Н.А., ^{4,6}Иванов Г.Г., ⁵Хамидова Х.А., ⁵Панченкова Л.А., ⁵Маргын А.И.

¹Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на станции Люблино открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Медицинский институт непрерывного образования, кафедра фармазии; ³Негосударственное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва; ⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России Научно-исследовательский отдел кардиологии Научно-технологического парка биомедицины; ⁵ФГБОУ ВО Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №1; ⁶ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

Госпитализация является серьезным событием в жизни пациента, как правило, следствием значительного ухудшения состояния его здоровья, исходом которого может быть смерть.

Одним из подходов, направленных на более точную оценку развития заболевания у конкретного больного и эффективное использование лечебных ресурсов, являет-

ся определение прогноза летальности при поступлении пациента в стационар.

Для оценки тяжести состояния пациентов и прогноза госпитальной летальности могут применяться как общие (нозонеспецифические), так и специализированные прогностические шкалы [2]. Широкое распространение во всем мире получили нозонеспецифические шкалы Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE, APACHE II, APACHE III), Original Simplified Acute Physiology Score (SAPS), New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II), отражающие тяжесть состояния и прогноз у пациентов отделений интенсивной терапии, анестезиологии и реанимации, однако не предназначенные для определения прогноза у пациентов при поступлении в стационар [1,4].

Для прогноза госпитальной летальности при поступлении в стационар у пациентов с любым диагнозом разработаны и валидированы нозонеспецифические шкалы The simple clinical score (SCS), The modified early warning score (MEWS), National early warning score (NEWS) [12,13,24]. Шкалы используются в повседневной клинической практике в Великобритании, имеются данные об эффективном применении прогностических шкал SCS и NEWS в других странах [19,21-23].

MEWS основана на клинических данных – систолическом артериальном давлении (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), частоте дыхательных движений (ЧД), температуре тела и оценке неврологического статуса. Значение ≥ 5 баллов по этой шкале связано с увеличением риска смерти (ОШ 5,4; 95% ДИ 2,8-10,7) и перевода в отделение интенсивной терапии (ОШ 10,9; 95% ДИ 2,2-55,6) в течение 60 дней от поступления в стационар [24].

Шкала SCS разработана на основе анализа предполагаемых факторов риска смерти по данным 6736 пациентов и включает клинические показатели и данные ЭКГ пациентов, позволяя распределить всех поступивших на пять групп, в том числе очень низкого риска смерти (0-3 балла) и очень высокого риска (12 и более баллов) [13]. Шкала валидирована на выборке из 3228 пациентов, ее дискриминационная способность в оценке 30-дневной летальности на момент поступления в стационар, изученная методом ROC-анализа, продемонстрировала, что величина площади под кривой (AUROC) составляет 85-90%. Это означает, что при случайной выборке умершие в 85-90% будут иметь высокие значения шкалы SCS, чем выжившие.

Шкала NEWS построена на оценке 6 показателей - температура тела, периферическая сатурация гемоглобина кислородом артериальной крови, ЧСС, систолическое АД, ЧД, уровень сознания. Наибольшую дискриминационную способность она показала в отношении прогноза наступления смерти, незапланированного перевода в отделение реанимации и остановки сердца в течение 24 часов от поступления [20].

Mary E. Charlson [10] был предложен метод классификации коморбидных состояний, которые могут оказывать влияние на смертность. По данным когорты из 559 больных разработан индекс, названный по имени автора индексом Charlson и представляющий собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. Коэффициенты смертности за первый год наблюдения составили для минимального значения индекса Charlson (0 баллов) - 12% (n=181); для 1-2 баллов - 26% (n=225), для 3-4 баллов - 52% (n=71); ≥ 5 баллов - 85% (n=82). Способность индекса Charlson прогнозировать риск смерти валидирована во второй когорте из 685 пациентов в течение 10-летнего на-

блюдения. Результаты показали, что с повышением индекса Charlson происходило поэтапное увеличение кумулятивной смертности, обусловленной коморбидными заболеваниями.

Шкалы и критерии для прогноза летальности при поступлении должны быть простыми и удобными в применении, основываться на данных, для получения которых не требуется много времени, специальных знаний и дополнительных исследований.

Регистрация ЭКГ с последующей стандартной расшифровкой является рутинной процедурой при госпитализации. Рядом авторов предложены критерии для прогноза, основанные на показателях стандартной ЭКГ или полученных при специальной обработке сигнала ЭКГ [16,25].

По данным Kellett и соавт. [17] длительность скорректированного интервала QT > 450 мс, сумма амплитуд QRS в I и II стандартных отведениях ЭКГ < 1,8 мВ являлись независимыми предикторами летальности в стационаре, наряду с оценкой по шкале NEWS. Амплитуда комплекса QRS является легко рассчитываемым показателем, скорректированный QT интервал определяется автоматически при регистрации ЭКГ большинством современных электрокардиографов, что позволяет быстро провести их оценку при поступлении больного.

На основании изменений на 12-канальной ЭКГ построена оценка риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по шкале, разработанной S.Y. Tan и соавт. [25]. Шкала учитывает 12 видов изменений ЭКГ, каждое из которых оценивается в 1 балл: блокада правой или левой ножек пучка Гиса, патологические зубцы Q, нарушение внутрижелудочкового проведения, фибрилляция предсердий, патология левого предсердия, отклонение электрической оси сердца, гипертрофия правого или левого желудочка, депрессия сегмента ST, удлинение интервала QT. С увеличением количества баллов увеличивается риск смерти в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от возраста, стандартных факторов риска и клинических данных.

Метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ относится к новым технологиям получения и анализа электрического поля сердца (микроальтернация P-QRS-T) [7-9,11]. Наиболее информативным показателем ДК ЭКГ считается общая площадь дисперсионных отклонений – индекс электрофизиологических изменений или микроальтераций миокарда (индекс «Миокард» или ИММ), измеряемый в процентах [3,5,6]. Значение ИММ > 36% является предиктором 30-дневной летальности в стационаре (ОШ=5,97, $\chi^2=14,9$, $p<0,0001$), по значимости сопоставимым с такими факторами риска, как гипоксия и увеличение количества лейкоцитов в крови [14].

Для годовичного прогноза более значимым является показатель, объединяющий индекс Миокард и возраст больного [15]. AUROC показателя индекс Миокард+ возраст > 104, как предиктора смертности в течение года от даты госпитализации, составила 0,79 (95% ДИ 0,72-0,85) и была сопоставима с AUROC шкалы SCS – 0,82 (95% ДИ 0,76-0,88).

Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют, что прогноз летальности при поступлении в стационар может быть оценен с помощью ряда показателей, получаемых в процессе рутинного медицинского обследования для госпитализируемых больных.

В доступной литературе отсутствуют результаты исследований, проведенных в РФ и посвященных применению прогностических шкал SCS, NEWS, шкалы Tan и соавт., индекса коморбидности Charlson, показателей стандартной ЭКГ и ДК ЭКГ для определения прогноза у пациентов при поступлении в стационар [1,4].

Целью настоящего исследования является изучение валидности и прогностической точности шкал оценки SCS, шкалы Тап и соавт., индекса коморбидности Чарлсон, показателей стандартной ЭКГ и ДК ЭКГ для определения краткосрочного (30 дней) прогноза летальности и годовичного прогноза смертности у пациентов, экстренно поступивших в приемное отделение стационара.

Задачами исследования являются изучение калибрационной и прогностической способности прогностических шкал SCS, Тап и соавт., критериев стандартной ЭКГ и ДК ЭКГ для определения краткосрочного (30 дней) прогноза летальности и годовичного прогноза смертности по данным пациентов, экстренно поступивших в приемное отделение стационара, сопоставление прогностической точности изучаемых шкал и показателей.

Материал и методы. Дизайн исследования - проспективное наблюдательное исследование. Исследование проводится на базе Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на станции Люблино (ДКБ)» открытого акционерного общества «Российские железные дороги» (ОАО «РЖД») - многопрофильной медицинской организации, входящей в единую сеть здравоохранения ОАО «РЖД» - «РЖД-Медицина». ДКБ расположена на юге г. Москвы, оказывает медицинскую помощь взрослому территориальному населению и работникам ОАО «РЖД». В структуру больницы входит поликлиника на 765 посещений в смену и стационар на 547 коек. В стационаре в круглосуточном режиме осуществляется оказание специализированной медицинской помощи в клинических отделениях хирургического и терапевтического профиля. Ежегодно в больнице получают специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, более 18 тысяч человек.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; госпитализация в связи с ухудшением состояния здоровья, письменное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пациенты, госпитализированные для планового лечения.

Конечные точки: 1) смерть в течение 30 дней от поступления в стационар; 2) перевод в отделение интенсивной терапии; 3) повторные госпитализации в течение года; 4) смерть в течение года.

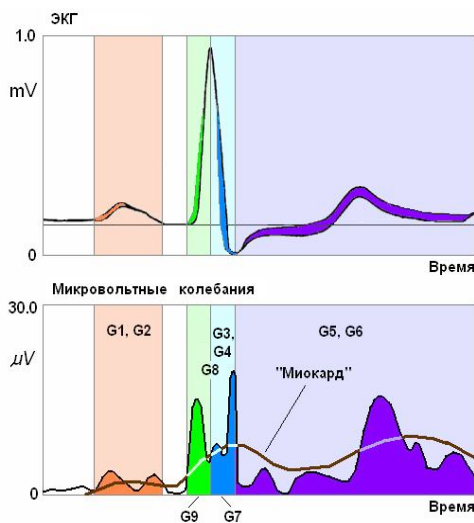
1. Всем пациентам при поступлении в стационар, в приемном отделении, проведено общеклиническое обследование, включающее: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни больного, осмотр, измерение ЧД, ЧСС, АД, регистрацию 12-канальной ЭКГ (на термобумаге, со скоростью 25 мм/сек и калибровкой 1.0 mV = 10 мм, в положении лежа), измерение температуры тела, забор образцов крови для проведения клинического и биохимического анализов. Вышеупомянутые обследования являются стандартными процедурами, обязательными для госпитализации в ДКБ.

2. Расчет баллов по шкале SCS, включающей следующие показатели: возраст, пол, систолическое АД, пульс, ЧСС, температура тела, ЧДД, сатурация гемоглобина кислородом, жалобы на чувство нехватки воздуха при поступлении, любое клинически значимое отклонение от нормы на ЭКГ, сахарный диабет, уровень сознания, острое нарушение мозгового кровообращения при поступлении, способность пациента находиться в вертикальном положении без посторонней помощи, необходимость до поступления значительную часть дня проводить в постели [13].

3. Определение амплитуды комплекса QRS на 12-канальной ЭКГ: измерение амплитудных отклонений (максимальное положительное отклонение + максимальное отрицательное отклонение) комплекса QRS проводится в I и II стандартных отведениях 12-канальной ЭКГ [18]. В случае, если базовым ритмом является фибрилляция предсердий, рассчитывается среднее значение измерений по трем последовательным комплексам QRS.

4. Анализ 12-канальной ЭКГ по шкале S.Y. Tap и соавт. [25]. Шкала S.Y. Tap и соавт. включает 12 видов изменений ЭКГ, каждое из которых оценивается в 1 балл: блокада правой или левой ножек пучка Гиса, патологические зубцы Q, нарушение внутрижелудочкового проведения, фибрилляция предсердий, патология левого предсердия, отклонение электрической оси сердца влево или вправо, гипертрофия правого или левого желудочка, депрессия сегмента ST, удлинение интервала QT. С увеличением количества баллов увеличивается риск смерти в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от возраста, стандартных факторов риска и клинических данных.

5. Дисперсионное картирование ЭКГ проводится при



Индекс	Наименование дисперсионного индекса	Временной интервал анализа
G1	Деполаризация правого предсердия	Р зубец
G2	Деполаризация левого предсердия	Р зубец
G9	Электрич. симметрия (несинхронность начала деполаризации)	~ 0...40мс QRS
G7	Симметрия деполаризации желудочков	~ 30...70мс QRS
G3	Окончание деполаризации правого желудочка	~60-90 мс QRS
G4	Окончание деполаризации левого желудочка	~60-90 мс QRS
G8	Несинхронность деполаризации ЛЖ-ПЖ	0...90 мс QRS
G5	Реполаризация правого желудочка	интервал ST-T
G6	Реполаризация левого желудочка	интервал ST-T

Рис. Исходная ЭКГ и соответствующие ей интервалы расчета амплитуд микроколебаний ЭКГ-сигнала по группам G1-G9 «Миокард» - область анализа интегрального показателя индекс «Миокард».

помощи прибора Кардиовизор-06с, который является компьютерным анализатором ЭКГ, зарегистрированной в стандартных (I, II, III) и усиленных (avR, avL, avF) отведениях [7]. Входной ЭКГ-сигнал длительностью 30 секунд оцифровывается и выделяется примерно 15 последовательных QRST - комплексов. Выделенные комплексы синхронизируют по моменту начала и специальным образом фильтруют, в результате получают сигналы низкоамплитудных флуктуаций комплекса QRST в каждый момент времени регистрации. Определяемые показатели ДК ЭКГ: площади дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала деполяризации правого предсердия (G1), деполяризации левого предсердия (G2), деполяризации правого желудочка (G3), деполяризации левого желудочка (G4), реполяризации правого желудочка (G5), реполяризации левого желудочка (G6), дисперсии конца деполяризации левого желудочка (G7), внутрижелудочковые блокады (G8), дисперсии начала деполяризации левого желудочка (G9), общая площадь дисперсионных отклонений – интегральный индекс электрофизиологических изменений или микроальтернаций миокарда (индекс «Миокард»), измеряемый в процентах (рис.).

Исследование начато в 2019 г., включение последнего пациента планируется в декабре 2020 г. Всего планируется включить не менее 7000 пациентов.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ДКБ, действующим в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [26].

Для всех больных при поступлении рассчитываются шкалы оценки прогноза SCS, индекс коморбидности Чарльсона, шкала Тап и соавт. Статистическая обработка данных проводится в Microsoft Excel и статистическом пакете SPSS 17.0. Валидность прогностических шкал оценивается по результатам анализа калибрационной способности шкалы с использованием С-критерия согласия Хосмера – Лемешоу и дискриминационной способности путем построения характеристической кривой (ROC- кривой).

Проводится также анализ показателей стандартной ЭКГ, ЧДД, ЧСС, систолического АД, показателей клинического и биохимического анализов крови, возраста, пола, как предполагаемых факторов риска. Показатели со статистически достоверным уровнем значимости $p < 0,05$ отобраны для разработки критериев прогноза.

Заключение. Неотложная госпитализация практически всегда обусловлена значительным ухудшением состояния пациента, которое может привести к смерти.

Настоящее проспективное наблюдательное исследование посвящено изучению валидности и прогностической точности шкал оценки SCS, шкалы Тап и соавт., показателей стандартной ЭКГ и ДК ЭКГ для определения краткосрочного (30 дней) прогноза летальности и годового прогноза смертности у пациентов, экстренно поступивших в приемное отделение стационара. Задачами исследования являются изучение калибрационной и прогностической способности вышеуказанных прогностических шкал и критериев, а также сопоставление их прогностической точности.

Эффективные инструменты прогнозирования летальности на момент поступления в стационар позволят выделить группы пациентов с наибольшей вероятностью летального исхода, тем самым способствовать максимальному использованию лечебных ресурсов медицинского учреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Гордеев В. И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. 3-е изд., доп. и испр. ЭЛБИ-СПб. 2015, 320.
2. Белялов Ф.И. Прогнозирование заболеваний с помощью шкал. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):84-93. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-84-93.
3. Иванов Г. Г., Буланова Н. А., Николаева М. В., Щелькалина С. П., Николаев Д. В., Халаби Г. Индекс микроальтернаций «Миокард»: влияние пола, возраста и частота нормальных значений при скрининговых обследованиях населения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(4):589-593.
4. Потанина О.К., Дорфман А.Г., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В., Петрова М.В. Опыт использования зарубежных нозоспецифичных прогностических шкал у больных хирургического и онкологического профиля. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011;11(3):74-85.
5. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А. Определение порогов нормы и патологии при скрининговом обследовании населения методом дисперсионного картирования ЭКГ. Функциональная диагностика. 2008;3:38:3-8.
6. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А., Блинова Е.В., Кожемякина Е.Ш., Соболев А.В., Бритов А.Н. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9;3:98-105.
7. Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. Метод дисперсионного картирования ЭКГ. Биофизические основы метода дисперсионного картирования.//Новые методы электрокардиографии / Под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина.- М.: Техносфера, 2007. С.369-425.
8. Халаби Г., Чуйко Н.А., Дворников В.Е., Александрова М.Р., Политидис Р.Р., Иванов Г.Г., Буланова Н.А., Востриков В.А. Анализ отдаленного прогноза показателей дисперсионного картирования у больных с коронарной патологией. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015; 4: 40-48.
9. Халаби Г., Буланова Н.А., Александрова С.Г., Иванов Г.Г., Александрова М.Р. Сезонные колебания микроальтернаций Т-зубца у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Медицинские новости Грузии. 2018;278:80-87.
10. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-383.
11. Cruz-Gonzalez I., DeJoseph-Gauthier D., Chia S. et al. Non-invasive assessment of myocardial ischemia by using low amplitude oscillations of the conventional ECG signals (ECG dispersion mapping) during percutaneous coronary intervention. Acta Cardiol. 2009;64:1:11-15.
12. Jones M. NEWSDIG: The National Early Warning Score Development and Implementation Group. Clin Med (Lond). 2012 Dec;12(6):501-503.
13. Kellett J., Deane B. The Simple Clinical Score predicts mortality for 30 days after admission to an acute medical unit. QJM. 2006;99(11):771-781.
14. Kellett J., Rasool S. The prediction of the in-hospital mortality of acutely ill medical patients by electrocardiogram (ECG) dispersion mapping compared with established risk factors and predictive scores--a pilot study. Eur J Intern Med. 2011;22:4:394-398.

15. Kellett J., Emmanuel A., Rasool S. ECG dispersion mapping predicts clinical deterioration, measured by increase in the Simple Clinical Score. *Acute Med.* 2012;11:1. P.8-12.
16. Kellett J., Clifford M. The prediction of death up to 100 days after admission to hospital for acute medical illness - the comparison of two ECG interpretation methods with ECG-dispersion mapping. *Acute Med.* 2015;14:4.151-158.
17. Kellett J., Opio M.O. Kitovu Hospital Study Group. QRS voltage is a predictor of in-hospital mortality of acutely ill medical patients. *Clin Cardiol.* 2018 Aug;41(8):1069-1074.
18. Lumlertgul S., Chenthanakij B., Madias J.E. Pacing Clin Electrophysiol. ECG leads I and II to evaluate diuresis of patients with congestive heart failure admitted to the hospital via the emergency department. 2009 Jan;32(1):64-71.
19. Nguyen MT, Woodman RJ, Hakendorf P, Thompson CH, Faunt J. Can the simple clinical score usefully predict the mortality risk and length of stay for a recently admitted patient? *Aust Health Rev.* 2015 Nov;39(5):522-527.
20. Smith GB1, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation.* 2013 Apr;84(4):465-70. Spagnolli W, Rigoni M, Torri E, Cozzio S, Vettorato E, Nollo G. Application of the National Early Warning Score (NEWS) as a stratification tool on admission in an Italian acute medical ward: A perspective study. *Int J Clin Pract.* 2017 Mar;71(3-4).
21. Spångfors M, Arvidsson L, Karlsson V, Samuelson K. The National Early Warning Score: Translation, testing and prediction in a Swedish setting. *Intensive Crit Care Nurs.* 2016 Dec;37:62-67.
22. Stræde M, Brabrand M. External validation of the simple clinical score and the HOTEL score, two scores for predicting short-term mortality after admission to an acute medical unit. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105695.
23. Subbe CP, Kruger M., Rutherford P., Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM.* 2001;94(10):521-526.
24. Tan SY., Sungar GW., Myers J., Sandri M., Froelicher V. A simplified clinical electrocardiogram score for the prediction of cardiovascular mortality. *Clin Cardiol.* 2009;32(2):82-86.
25. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-2194.

SUMMARY

CRITERIA FOR SHORT AND LONG-TERM PROGNOSIS IN HOSPITALIZED PATIENTS BASED ON THE ECG SIGNAL CHARACTERISTICS AT ADMISSION. RATIONALE AND STUDY DESIGN

^{1,2,3}Popov V., ¹Yavisya A., ^{1,4}Bulanova N., ^{4,6}Ivanov G., ⁵Khamidova Kh., ⁵Panchenkova L., ⁵Martynov A.

¹Clinical hospital named after N.A. Semashko of JSC "Russian Railways", Moscow; ²Moscow State University of Food Production; ³Scientific Clinical Center of JSC "Russian Railways"; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow; ⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ⁶Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The article presents the rationale and design of a pro-

spective observational study devoted to the evaluation of criteria for short-term and long-term prognosis in hospitalized patients based on the characteristics of the ECG signal at admission to hospital. The purpose of this study is validity and predictive accuracy of predictive scores SCS, Tan et al., characteristics of standard ECG and ECG dispersion mapping to detect the short-term (30 days) prognosis of mortality and annual mortality in patients at admission to hospital.

The objectives of the study are to study the calibration and prognostic ability of the above predictive scores and criteria, as well as a comparison of their predictive accuracy.

Keywords: prognosis, predictive scores, ECG, ECG dispersion mapping.

РЕЗЮМЕ

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КРАТКОСРОЧНОГО И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЭКГ СИГНАЛА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ. ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

^{1,2,3}Попов В.В., ¹Явися А.М., ^{1,4}Буланова Н.А., ^{4,6}Иванов Г.Г., ⁵Хамидова Х.А., ⁵Панченкова Л.А., ⁵Мартьянов А.И.

¹Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на станции Люблино» открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Медицинский институт непрерывного образования, кафедра фармации; ³Негосударственное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Москва; ⁴ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Научно-исследовательский отдел кардиологии Научно-технологического парка биомедицины; ⁵ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедра госпитальной терапии №1; ⁶ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Москва, Россия

В статье представлены обоснование и дизайн проспективного наблюдательного исследования, посвященного изучению критериев оценки краткосрочного и длительного прогнозов у больных в стационаре на основе характеристик ЭКГ сигнала при поступлении в стационар.

Цель исследования - изучение валидности и прогностической точности шкал оценки SCS, шкалы Tan и соавт., показателей стандартной ЭКГ и ДК ЭКГ для определения краткосрочного (30 дней) прогноза летальности и годового прогноза смертности у пациентов, экстренно поступивших в приемное отделение стационара.

Задачами исследования являются изучение калибрационной и прогностической способности вышеуказанных прогностических шкал и критериев, а также оценка и сопоставление их прогностической точности.

რეზიუმე

ავადმყოფების მოკლე- და გრძელვადიანი პროგნოზის შეფასების კრიტერიუმები ეკგ სიგნალის მახასიათებლების საფუძველზე სტაციონარში შემოსვლის დროს. კვლევის დასაბუთება და დიზაინი

¹გ.პოპოვი, ¹ა.იავისია, ^{1,4}ნ.ბულანოვა, ^{4,6}გ.ივანოვი, ⁵ხ.ხამილოვა, ⁵ლ.პანჩენკოვა, ⁵ა.მარტინოვი

¹ნ.სემაშკოს სახ. საგზაო კლინიკური საავადმყოფო სადგურ ლიუბლინოზე“; ²მოსკოვის კვებითი მრეწველობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, უწყვეტი განათლების სამედიცინო ინსტიტუტი, ფარმაციის კათედრა; ³ღია სააქციო საზოგადოების „რუსეთის რკინიგზა“ ჯანდაცვის არასამთავრობო დაწესებულება სამეცნიერო კლინიკური ცენტრი“; ⁴მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი ბიომედიცინის სამეცნიერო-ტექნოლოგიური პარკის კარდიოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი განყოფილება; ⁵მოსკოვის ა.ეველიკოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო სტრუქტურული უნივერსიტეტი, პოსპიტალური თერაპიის კათედრა №1; ⁶რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, პოსპიტალური თერაპიის კათედრა კლინიკური ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის კურსით, მოსკოვი, რუსეთი

სტატიაში წარმოდგენილია პროსპექტული დაკვირვებითი კვლევის დასაბუთება და დიზაინი, რომელიც ეძღვნება ავადმყოფების მოკლე- და გრძელვადიანი პროგნოზის კრიტერიუმების შეფასებას ეკგ სიგნალის მახასიათებლების საფუძველზე სტაციონარში შემოსვლის დროს. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეფასების SCS შკალის, Tan და თანააგვ. შკალის ვალიდურობის და პროგნოზული სიზუსტის, სტანდარტული ეკგ-ის მანევრებლების და ეკგ-ის დისპერსიული

კარტირების მანევრებლების შესწავლა ლეტალობის მოკლევადიანი (30 დღე) პროგნოზის და სტაციონარის მიმღებ განყოფილებაში საგანგებოდ შემოსული პაციენტების სიკვდილობის წლიური პროგნოზის განსაზღვრისთვის. კვლევის ამოცანებს წარმოადგენს ზემოთ ჩამოთვლილი პროგნოზული შკალებისა და კრიტერიუმების კალიბრაციული და პროგნოზული შესაძლებლობების გამოკვლევა, ასევე, მათი პროგნოზული სიზუსტის შედარება.

TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER RECONSTRUCTIVE INTERVENTION ON THE AORTA

Buchneva O.

V.T. Zaitsev State Institute of General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine, Department of Cardiac Surgery, Kharkiv, Ukraine

Cardiac surgery is traditionally regarded as one of the most dynamic in the development of branches of medicine. This leads to both a decrease of mortality and a possibility of performing operations for elderly and senile patients, patients with severe comorbidity and patients with extremely severe heart damage [5]. The problem of perioperative dysfunction of the respiratory system is no less relevant than at the end of the last century. In the structure of early complications after interventions on the aorta, the proportion of acute respiratory failure (ARF) is 5,0–12,0% [2]. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the most difficult form of ARF and are developing after 0,5–2,5% operations on the aorta. In this case mortality reaches in 40,5% patients [2,6].

To date, the incidence of ARDS after cardiac surgery in accordance with the modern definition (Berlin definition of ARDS, 2012) is not evaluated [2,4]. The features of ARDS pathogenesis in the postoperative period of cardiac surgery include two variants of the clinical course of the syndrome [4]. The first one causes intraoperative damage to the lungs and early development of ARDS, triggering a systemic inflammatory response (SIR), associated with cardiopulmonary bypass

(CPB). Thus, early ARDS is an indirect condition. The second clinical variant of ARDS may be considered late, it appears later, as a component of multiorgan failure, secondary to sepsis or severe syndrome of low cardiac output [3]. SIR, triggered by CPB, is still considered to be the most significant mechanism of lung damage during cardiac surgery for early ARDS [4,7]. The main factors determining the development of SIR are ischemia followed by reperfusion of the internal organs and the need to administer protamine sulfate.

Today it is believed that the complement system initiation occurs almost immediately after the start of CPB. Activation of C3 and C5a leads to increase of the number's neutrophils in the circulating blood and the release of enzymes from lysosomes, such as elastase and myeloperoxidase, which cause diffuse damage to the lung tissue [5, 7]. Activation of neutrophils and macrophages is naturally accompanied by an increase in the synthesis and secretion of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, TNF), followed by intensification of SIR. Administration of protamine sulfate at the end of perfusion triggers the second phase of the classical pathway for activation of the complement system [1,6].

Humoral factors, neutrophils and monocytes increase the permeability of the alveolar-capillary barrier, accompanied by the release of cytokines and immune competent cells in the interstitium and the alveolar space [2, 3]. Today even in uncomplicated CPB 60,0% of patients are found to have signs of interstitial pulmonary edema [4]. In addition, recent studies have shown a genetic susceptibility to the development of lung damage when CPB is associated with polymorphism of the genes responsible for expression of cytokines. Damage to the epithelium by cytokines and neutrophils disrupts alveolar clearance, increasing edema [6]. Once in the alveolar space, albumin, fibrinogen, proteases and lipases destroy surfactant, contributing to the development of micro atelectasis with severe disorders of gas exchange [5]. In interventions on abdominal aorta compression of this major vessel is accompanied by lower limb ischemia with subsequent reperfusion, which, according to many authors, is the leading factor initiating SIR with subsequent lung damage [1,3,6]. The relationship of hypoxemia after reconstructive interventions on the aorta with the degree of increased activity of inflammatory cytokines has been shown. The above pathogenic features determined the study of possibilities of substitution therapy with exogenous surfactant for ischemic and reperfusion injury of the lungs. Both experimental and clinical studies showed a possibility of improving gas exchange rates and reducing the time of respiratory support when using surfactant agents in ischemic lung damage during surgical treatment on the aorta [7].

Over the past fifteen years, there has been no trend towards a decrease in the incidence of acute respiratory distress disorder after operations on the aorta; it remains on the level of 0,4–0,6% [2]. This circumstance can create an impression of ineffectiveness of preventive measures for ARDS. However, analysis of the available data on the structure of cases of postoperative lung injury indicates a decrease in the incidence of early ARDS [5]. This means that the methods of primary prophylaxis described above, aimed at reducing intraoperative factors, have proven to be effective [3]. The increase in the incidence of late forms of ARDS is partially associated with a decrease in mortality after cardiac surgery. The use of modern pharmacological and instrumentation technologies for the correction of syndrome of low cardiac output and multiple organ failure can reduce early postoperative mortality, but requires a long period of respiratory support and stay in the ICU, which naturally increases the risk of sepsis and ventilator-associated lung damage.

Material and methods. For the period 2015-2018 in “V.T. Zaitsev Institute of General Emergency Surgery” the study include 15 men and 4 women. The median age was 48±4 years old. All patients, on the basis of comprehensive clinical and instrumental examination and in accordance with the American-European Consensus Conference (AECC) criteria, were diagnosed with acute lung injury syndrome (ALIS). In fourteen patients (73,7%) were diagnosed ARDS. By the degree of lung damage in these patients from the standpoint of modern definition and classification of ARDS (Berlin definition of ARDS, 2012): 5 patients had mild (I) ARDS (26,3%); 8 patients had moderate ARDS (42,1%); 6 patients had severe ARDS (31,6%). The data are presented in the Table.

For comparison was formed a retrospective (control) group, which included 16 patients with ARDS, who underwent surgery on the aorta for the period 2013-2015. The median age was 43±74 years old. The group include 8 men and 8 women. Surfactant was not used in this group in treatment.

The study included early cases of late lung damage (n=11) caused by massive intraoperative hemotransfusions, prolonged CB and reperfusion syndrome cases of late lung damage (n=8) secondary to multiple organ failure. ARDS was diagnosed on the basis of generally accepted criteria: acute onset, bilateral infiltrates on the chest radiography, a decrease in the PaO₂/FiO₂ index of less than 300 mmHg, absence of signs of the left ventricle failure as the main cause of gas exchange disorders. Hemoglobin levels of at least 100 g/l were provided to maintain normal values of oxygen delivery and inotropic support was performed in cases of heart failure. Respiratory support in accordance with “safe mechanical ventilation” principles was the basis of complex intensive therapy of ARDS. At the stage of severe disturbances in gas exchange, respiratory support was carried out in CMV, SIMV, BIPAP, PS modes; pressure control was preferred. Surfactant-MB produced by BLES Biochemicals Inc., Ontario, Canada (hereinafter referred to as surfactant) was used in the complex treatment of ARDS after aortic surgery. Treatment with the Surfactant was carried out by endobronchial administration of emulsion using a fibrobronchoscope.

Before introduction of the agent, was performed using a fibrobronchoscope a thorough sanitation of the tracheobronchial tree with 0,9% saline. After that, we administered surfactant into the bronchial tree at the dose of 12 mg/kg/day. This dose was divided into two parts of 6 mg/kg, administered ever 12-16 hours. The agent was administered as a 1,5% emulsion (15 mg in 1 ml 0,9% saline).

The surfactant was prescribed after verification of ARDS diagnosis, an average of 23±4 hours after PaO₂/FiO₂ index decreased below 300 mmHg. The criteria for termination of surfactant administration included: PaO₂/FiO₂ indices of 300 mmHg; the transition to respiratory support with FiO₂ less than 0,4 or the ineffectiveness of the agent. For prescribing the recommended dose, we used three possible routes of administration: endobronchial through a bronchoscope - 11 patients, inhalation -3, combined method (inhalation and endobronchial administration) - 5. The data are presented in the picture 1. Inhalations were carried out using a pneumatic nebulizer generating a finely dispersed aerosol mixture capable of penetrating into the alveoli. The inhaler through a T-shaped adapter was connected to the circuit of the ventilator between the Y-connector and the endotracheal tube.

The volume of emulsion being administered was determined by the dose of the agent. Some cases may require repeated administration of the agent (4-6 times) until sustained improvement in gas exchange (until PaO₂/FiO₂ index increased by more than 300 mmHg), X-ray picture and the possibility of mechanical ventilation with FiO₂ less than 0,4. In most cases, the duration of the course of Surfactant administration did not exceed two days.

Table. The degree of ARDS in patients after reconstructive interventions on the aorta

Gender		Men	%	Women	%	Total	%
Berlin definition of ARDS	Mild	4	21,05%	1	5,26%	5	26,3%
	Moderate	7	36,84%	1	5,26%	8	42,1%
	Severe	4	21,05%	2	10,53%	6	31,6%
		15	78,95%	4	21,05%	19	100%

In 10,0–20,0% of patients, administration of the agent was not accompanied by normalization of gas exchange. If during the day there was no improvement in oxygenation, administration of agent was stopped.

The basic therapy, in addition, provided for the maintenance of adequate oxygen delivery, for this hemoglobin level of at least 100 g/l was ensured, in cases of heart failure, inotropic support was prescribed. Taking into account the existing approaches at that time, all patients underwent measures for prevention of infectious complications using fourth-generation cephalosporins, and in cases of tracheobronchitis or pneumonia, antibiotics were prescribed based on the results of microbiological study of bronchial swabs.

Statistical analysis was performed using frequency analysis and nonparametric methods: the Mann-Whitney criterion (for comparing quantitative indicators); χ^2 criterion and Fisher criterion (for comparison of qualitative indicators). The difference was considered significant when the probability of the null hypothesis is less than 5% ($p < 0,05$). To study the relationships of the analyzed characteristics, was used a correlation analysis of Spearman nonparametric methods.

Results and their discussion. The rate of emulsion inhalation depended on the ventilation parameters and at the above concentration of the agent was 30–75 mg/hour. This rate allowed inhalation route of administration in all cases and ensured the supply of the recommended daily dose. The median of the total dose per treatment was $675 \pm 185,5$ mg or $8,2 \pm 3$ mg/kg, the duration of therapy was 53 ± 20 hours. In order to assess the effectiveness of the surfactant therapy of ARDS, we conducted research on changes in gas exchange and respiratory biomechanics. The study showed a significant increase in PaO₂ and PaO₂/FiO₂ indices as early as 12 hours after the start of surfactant therapy, which allowed to reduce FiO₂.

By the end of the first day, there was a significant decrease in the required level of positive end-expiratory pressure and P_{peak}, an increase in the elasticity of the respiratory tract was achieved 36 hours after the first endobronchial administration of surfactant. A more detailed analysis showed that a significant increase in PaO₂/FiO₂ index was achieved as early as 4 hours after the start of surfactant therapy. The effectiveness of surfactant therapy in specific clinical observations was assessed by the change in the PaO₂/FiO₂ index one day after administration. The increase in PaO₂/FiO₂ index was calculated as a percentage to the original, and the value could be both positive (improvement in oxygenation) and negative (deterioration). We considered ineffective the use of surfactant in cases where the increase in the PaO₂/FiO₂ index reached 10,0%. Such a course was observed in three patients (18,8%), in these situations, ARDS developed as a component of multiorgan failure after a long period of CPB (2) or sepsis (1). The continuation of surfactant therapy was not accompanied by a significant improvement in gas exchange, the PaO₂/FiO₂ index remained at the level of 200–300 mmHg for a long time, which caused the continuation of respiratory support with positive end-expiratory pressure of 6–10 cm H₂O and FiO₂ over 0,4. These patients died of progression of multiple organ failure.

Assessment of the effectiveness of surfactant therapy showed a tendency towards a greater increase in the PaO₂/FiO₂ index in cases with early administration of the surfactant agent. This assumption was confirmed after the correlation analysis, which revealed a significant negative relationship with the correlation coefficient of -0,74 between the increase in the PaO₂/FiO₂ index and the time of the first surfactant administration after the diagnosis of ARDS. A more detailed analysis showed that in cases where the PaO₂/FiO₂ index increased during the first day

of therapy by more than 30,0%, the surfactant agent was administered 20±3 hours after the diagnosis of ARDS.

In cases with an increase in the PaO₂/FiO₂ index of less than 30,0%, the first administration was carried out 32±2 hours after the diagnosis, and the difference was statistically significant ($p < 0,001$). The findings provided evidence that the time of onset was an important factor in the effectiveness of surfactant therapy, the first administration of the agent should be carried out within 24 hours after the diagnosis of ARDS. Among those included in the study 68,4% of patients were switched to spontaneous breathing. The extubation time was 148±48 hours after verification of ARDS and 136±57 hours after the start of surfactant therapy. In the follow-up, signs of respiratory failure did not progress; there were no cases of reintubation. Some practical aspects of surfactant therapy in the postoperative period of aortic interventions required comparisons with traditional ARDS groups. During the study there was an impression that the clinical results of surfactant therapy were more significant in severe forms of postoperative lung injury, and in cases of less severe impairments the surfactant had no clinical advantages over traditional therapy.

Mortality in the main group (patients with ARDS after operation on the aorta), who use of surfactant for the treatment was 25,0–40,0%. It is important to note that both patients died after normalization of respiratory function and transfer to a specialized department. In the retrospective (control) group mortality was 34,0–51,0%, and the time of respiratory support reached 209±18 hours.

Patients who were administered surfactant after operations on the aorta were not found to have any allergic reactions, adverse manifestations in the central nervous, cardiovascular and other systems and organs. The research methodology showed that surfactant therapy of ALIS and ARDS after aortic surgery for acute aortic syndrome led to an improvement in gas exchange in 84,2% of patients, which created preconditions for a decrease in the level of positive end-expiratory pressure and use of FiO₂ less than 0,4.

The findings indicate damage to the complex of pulmonary surfactant secondary to an increase in the permeability of the alveolar membrane during the development of acute respiratory distress syndrome. Endobronchial administration of the surfactant is a pathogenetically reasonable pharmacological method for the intensive treatment of acute respiratory distress syndrome in the postoperative period following aortic interventions. The use of surfactant therapy leads to a significant reduction in the terms of oxygenation recovery, respiratory therapy and the stay of patients in the ICU.

REFERENCES

1. Аверина, Т.Б. Искусственное кровообращение / Т.Б. Аверина // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 2. – С. 5 – 12.
2. Власенко, А.В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов респираторного дистресс-синдрома: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.20 / Власенко Алексей Викторович. - М., 2012. - 40 с.
3. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. В. В. Мороза. – М.: НИИОР РАМН, 2013. – 79 с.
4. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years / M. Sigurdsson, K. Sigvaldason, T. Gunnarsson [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2013. – Vol. 57. – P. 37 – 45.
5. Aggarwal, N. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution / N. Aggarwal, L. King, F. D'Alessio // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. – 2014. – Vol. 306. - P. 709 – 725.

6. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome / G. Li, M. Malinchoc, R. Cartin-Ceba [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 59 - 66.

7. Fink, J. Aerosol delivery to intubated patients / J. Fink, A. Ari // Expert Opin. Drug Deliv. – 2013. – Vol. 10. – P. 1077 - 1093.

SUMMARY

TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER RECONSTRUCTIVE INTERVENTION ON THE AORTA

Buchneva O.

V.T. Zaitsev State Institute of General and Emergency Surgery NAMS of Ukraine, Department of Cardiac Surgery, Kharkiv, Ukraine

Purpose - to improve the results of reconstructive interventions on the aorta by improving methods for treating respiratory distress syndrome.

The study included 15 men and 4 women, the median age was 48 ±4 years. In all patients, on the basis of a clinical and instrumental study and in accordance with the AECC criteria, acute lung injury syndrome (ALIS) was diagnosed, and in fourteen patients (73,7%), the severity corresponded to acute respiratory distress syndrome (ARDS). The diagnosis of ARDS was established on the basis of generally accepted criteria: acute onset; the presence of bilateral infiltrates on the chest radiograph; a decrease in the PaO₂/FiO₂ index of less than 300 mm hg. art.; the absence of signs of left ventricular failure. To maintain normal oxygen delivery values, we ensured a hemoglobin level of at least 100 g / l. In cases of heart failure (HF), inotropic support was performed. Basic therapy provided for the maintenance of adequate oxygen delivery, for this a hemoglobin level of at least 100 g/l was provided, and in the development of HF, inotropic support was provided. When analyzing the timing of administration and the effectiveness of surfactant therapy, there is a tendency to a more significant increase in the PaO₂/FiO₂ index with the early introduction of surfactant. When using surfactant, mortality in cases of ARDS was 25,0-40,0%, and the time of respiratory support in patients was 136±57 hours.

Endobronchial administration of a surfactant agent is a pathogenically reasonable pharmacological method of intensive therapy of acute respiratory distress syndrome in the postoperative period following aortic interventions. Administration of surfactant therapy leads to a significant reduction in the terms of recovery of oxygenation, respiratory therapy and the stay of patients in the ICU.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, surfactant.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТЕ

Бучнева О.В.

ГУ Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины, департамент кардиологической хирургии

Цель исследования - улучшить результаты реконструктивных вмешательств на аорте путем усовершенствования

способов лечения респираторного дистресс-синдрома.

В исследование включены 15 мужчин и 4 женщины, медиана возраста составила 48±4 г. У всех больных на основании проведенного клинично-инструментального исследования и в соответствии с критериями АЕСС диагностирован синдром острого повреждения легких (СОПЛ), причем у 14 (73,7%) пациентов тяжесть соответствовала острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС). Диагноз ОРДС устанавливался на основании общепринятых критериев: острое начало, наличие двусторонних инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки, снижение индекса PaO₂/FiO₂ менее 300 мм рт.ст., отсутствие признаков левожелудочковой недостаточности. Для поддержания нормальных значений доставки кислорода обеспечивали уровень гемоглобина не менее 100 г/л. В случаях развития сердечной недостаточности проводили инотропную поддержку.

При анализе сроков введения и эффективности сурфактант-терапии отмечается тенденция к более значимому приросту индекса PaO₂/FiO₂ при раннем введении сурфактанта. При использовании сурфактанта летальность в случаях ОРДС составила 25,0-40,0%, а время респираторной поддержки - 136±57 часов.

Эндобронхиальное введение препарата сурфактанта является патогенетически обоснованным фармакологическим методом интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома в послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах на аорте. Использование сурфактант-терапии приводит к достоверному снижению сроков восстановления оксигенации, проведения респираторной терапии и пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии.

რეზიუმე

მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის მკურნალობა აორტაზე რეკონსტრუქციული ჩარევის შემდგომ

ო. ბუჩნევა

უკრაინის ე.ზაიცევის სახ. ზოგადი და გადაუდებელი ქირურგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აორტაზე რეკონსტრუქციული ჩარევების შედეგების გაუმჯობესება რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის მკურნალობის მეთოდების სრულყოფის გაზიარება.

კვლევაში ჩართული იყო 15 მამაკაცი და 4 ქალი, ასაკის მედიანა - 48±4 წ. ყველა პაციენტთან ჩატარებული კლინიკურ-ლაბორატორიული კვლევის საფუძველზე და დადგენილი კრიტერიუმების შესაბამისად დიაგნოსტირდა ფილტვების მწვავე დაზიანების სინდრომი, მათგან 14 (73,7%) პაციენტში სიმძიმე შეესაბამებოდა მწვავე რესპირაციულ დისტრეს-სინდრომს. მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის დიაგნოზი დადგინდა მიღებული ზოგადი კრიტერიუმების შესაბამისად: მწვავე დასაწყისი, გულმკერდის რენტგენოგრაფიაზე ორმხრივი ინფილტრატების არსებობა, PaO₂/FiO₂-ის ინდექსის შემცირება 300 მმ ვწყ.სმ-მდე, მარცხენაპარკუტოვანი უკმარისობის ნიშნების არარსებობა. ჟანგბადის ნორმალური მიწოდებისათვის უზრუნველყოფილი იყო ჰემოგლობინის შემცველობა 100 გ/ლ-ის ფარგლებში. გულის უკმარისობის განვითარების შემთხვევაში ჩატარდა ინოტროპული მხარდაჭერა.

სურფაქტანტ-თერაპიის დაწყებისა და ეფექტურობის ანალიზის მიხედვით აღინიშნება PaO_2/FiO_2 -ის ინდექსის მეტად მნიშვნელოვანი ზრდა სურფაქტანტის უფრო ადრეული შეყვანისას. სურფაქტანტის გამოყენებისას სიკვდილობამ მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომით შეადგინა 25,0-40,0%, პაციენტების რესპირაციული მხარდაჭერის დრომ კი – 136 ± 57 საათი.

სურფაქტანტის პრეპარატების ენდობრონქული

შეყვანა წარმოადგენს მწვავე რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის ინტენსიური თერაპიის პათოგენეზურად დასაბუთებულ ფარმაკოლოგიურ მეთოდს აორტაზე ქირურგიული ჩარევის შემდგომ პოსტოპერაციულ პერიოდში. სურფაქტანტ-თერაპიის გამოყენება უზრუნველყოფს ოქსიგენაციის აღდგენას, რესპირაციული თერაპიის ჩატარების და ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში პაციენტების ყოფნის ვადების სარწმუნო შემცირებას.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

Барало Б.И., Барало Р.П.

*Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина;
Католический медицинский центр Милосердия, Дарби, Пенсильвания, США*

Современная кардиология невозможна без блокаторов β -адренорецепторов – бета-адреноблокаторов (БАБ). При отсутствии абсолютных противопоказаний они показаны всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС) как эффективные противоишемические средства, препараты, которые снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ) при нестабильной стенокардии, а в случае развития ИМ – как препараты, способные уменьшать зону некроза и риск фибрилляций желудочков, а также предупреждать внезапную смерть [18,23,82]. Несмотря на то, что БАБ не являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии (АГ), они показаны при осложнении (сочетании) АГ с ИМ, стенокардией или сердечной недостаточностью (СН). От БАБ нет необходимости воздерживаться при сахарном диабете (СД) и хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ), так как в этих случаях имеют преимущества кардиоселективные препараты [23]. БАБ имеют доказанную эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [68]. Они обладают высокой антиаритмической активностью при нарушениях сердечного ритма (наджелудочковая тахикардия, предсердная и желудочковая экстрасистолия, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, синдром «удлиненного QT»). Без применения БАБ невозможно представить лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН), вегетативных кризов, панических атак, тиреотоксикоза; они с высокой эффективностью используются в комплексной терапии гипертрофической кардиомиопатии, разслаивающей аневризмы аорты, абстинентного синдрома, алкоголизма. За последние десятилетия установлено, что БАБ уменьшают летальность при ХСН и предотвращают кардиальные осложнения при экстракардиальных хирургических операциях у больных СД и лиц пожилого возраста, что продемонстрировано в контролируемых клинических исследованиях [81].

Фармакокинетические особенности БАБ:

БАБ – это большая группа лекарственных средств, обладающих способностью конкурентно (обратимо) и избирательно блокировать связывание катехоламинов с β -адренорецепторами. Наиболее значимыми фармакоки-

нетическими характеристиками БАБ с клинической точки зрения являются их селективность и длительность действия [73,82]. Кардиоселективность обуславливает низкую частоту побочных реакций этого класса препаратов. Следует учитывать, что мера кардиоселективности у разных препаратов неодинакова. Так, индекс кардиоселективности атенолола равен 1:35, метопролола – 1:20, бисопролола – 1:75, неселективного пропранолола – 1,8:1 [42]. Эффект кардиоселективности является дозозависимым: он больше проявляется при невысоких концентрациях препарата в крови и, наоборот, если кардиоселективный БАБ назначают в большой дозе, то указанный эффект может снижаться и даже исчезать [78]. Отсутствие у селективных БАБ блокирующего влияния на β_2 -адренорецепторы позволяет избежать нежелательного действия на функцию легких, периферическое кровообращение, липидный и углеводный спектры крови, функциональное состояние форменных элементов крови. Фармакокинетические отличия БАБ определяются также свойством растворимости в жирах (липофильные), в водной среде (гидрофильные) либо водо-жирорастворимые (амфифильные). Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол, целипролол) плохо всасываются из желудочно-кишечного тракта, выделяются из организма преимущественно почками в неизменном виде либо в виде активных метаболитов. Они характеризуются длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) – 6-24 часа, не имеют эффекта «первого прохождения» через печень и не взаимодействуют с другими препаратами, которые подвергаются метаболизму в печени. Препараты этой группы не проникают либо слабо проникают через гемато-энцефалический барьер. При снижении клубочковой фильтрации, особенно у лиц старшей возрастной группы, и почечной недостаточности характерно удлинение $T_{1/2}$. Липофильные БАБ (ацебуталол, бетаксолол, лабеталол, метопролол, пропранолол, тимолол, пенбуталол) быстро и практически полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта, однако подлежат выраженному метаболизму в стенке кишечника и, особенно, в печени, обладают эффектом «первого прохождения» через печень, что, с одной стороны, снижает их биодоступность до 10-

30%, а с другой, способствует индивидуальным колебаниям суточных доз препаратов. Данная особенность диктует необходимость постепенного подбора эффективной дозы препарата, начиная с минимальной с наращиванием ее не чаще 1 раза в 2-3 дня. Липофильные БАБ имеют короткий T_{1/2} - 1-5 часов, выводятся из организма преимущественно печенью. Они легко проникают через гемато-энцефалический барьер и способны связываться с бета-рецепторами в центральной нервной системе, чем и объясняется наличие нежелательных реакций (бессонница, яркие сновидения, депрессия), которые нельзя считать полностью доказанными, так как не выявлено, что водорастворимые БАБ, например, атенолол, реже вызывают подобные нежелательные эффекты. Однако, блокируя центральные β₁-рецепторы, препараты этой группы, за счет механического повышения тонуса п. vagus, обладают дополнительным антифибрилляторным эффектом, что снижает риск внезапной смерти и улучшает выживаемость больных кардиологического профиля. Последняя особенность имеет первостепенное значение для больных, которые перенесли ИМ. Имеются клинические данные, согласно которым, применение липофильных препаратов (клинически доказано для пропранолола, тимолола и метопролола) сопровождается существенным снижением частоты внезапной смерти у пациентов высокого риска [74,75]. Метаболизируясь в печени, липофильные БАБ могут накапливаться и приводить к передозировке у пациентов со сниженным печеночным кровотоком, например, у лиц пожилого возраста, при застойной СН или циррозе печени, при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые блокируют активность микросомальных ферментов печени, что необходимо учитывать при подборе дозы препарата. Кроме того, имеется вероятность взаимодействия с другими препаратами, которые также метаболизируются печенью. Например, нестероидные противовоспалительные препараты могут уменьшать эффект БАБ. Некоторые β-адреноблокаторы (карведилол, бисопролол, пиндолол) имеют свойства амфифильности – растворяются в воде и жирах, имеют два пути элиминации. Для них характерен низкий метаболизм «первого прохождения», проникают в центральную нервную систему и выделяются через печень и почки. Сбалансированный клиренс этих препаратов обеспечивает безопасность их применения у больных с умеренной почечной или печеночной недостаточностью.

Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСМА) свойственна некоторым БАБ (алпренолол, картеолол, окспренолол, пенбуталол, пиндолол, ацебуталол, ксамотерол, целипролол), это свойство вызывает при определенных обстоятельствах активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне блокирования рецептора [37]. В плане клинического применения такое внутреннее симпатомиметическое действие снижает в некотором роде активность адренэргического блокирования и возможный риск побочных реакций, связанных с этим блокированием. В реальной клинической практике эффективность β-адреноблокаторов с ВСМА для снижения уровня артериального давления (АД), предупреждения стенокардии или нарушений ритма часто оказывается недостаточной. Это объясняется тем, что БАБ с ВСМА могут осуществлять стимулирующее влияние на сердце, так как в условиях сниженной активности симпатoadреналовой системы (например, ночью) они действуют как агонисты β-адренорецепторов [12]. У больных ИБС увеличение частоты сердечных сокращений ночью, вызываемой препаратами с ВСМА, может спровоцировать развитие приступа стенокардии. На сегодня

шний день БАБ с ВСМА утратили свою актуальность, так как в клинических исследованиях их применение имело значительно менее выраженное позитивное влияние на жизненный прогноз [31,77].

Фармакодинамические эффекты БАБ.

Они определяют выбор этих лекарственных средств, в частности при сердечно-сосудистой патологии:

- антиангинальный или антиишемический эффект обусловлен уменьшением силы и частоты сердечных сокращений (негативные ино- и хронотропные эффекты), соответственно, уменьшением потребности сердца в кислороде. При удлинении времени диастолического наполнения и увеличении сосудистой резистентности в неишемизированных зонах БАБ увеличивают коронарную перфузию ишемизированных зон и в результате улучшается сократимость жизнеспособного, однако пораженного миокарда. Профилактика стресса миокардиальной стенки может способствовать профилактике миокардиального повреждения [58];

- антиагрегантный эффект. Проведенный мета-анализ по изучению влияния карведилола, пропранолола, лабеталола или тимолола на уменьшение агрегации тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями либо факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, СД или перенесенный ИМ) предлагает использование БАБ для снижения агрегации тромбоцитов. Неселективные, липофильные БАБ считаются более эффективными для снижения агрегации тромбоцитов [10]. Угнетение агрегации тромбоцитов БАБ объясняется многочисленными механизмами. Во-первых, БАБ оказывают свой антиагрегантный эффект путем их химического взаимодействия с клеточной мембраной тромбоцита. Сила этого влияния определяется липофильностью соединения - результатом является стабилизация клеточной мембраны, что делает ее менее чувствительной к агонистам [35]. Во-вторых, β₂-рецептор тромбоцитов блокирует неселективные БАБ. Этот эффект обеспечивается через внутриклеточный аденозин-3,5-циклический монофосфат (цАМФ), который снижает поступление кальция в клетку и последующую активацию тромбоцитов [4]. Однако, в сравнении с количеством α-рецепторов на тромбоците, количество β₂-рецепторов меньше [40], поэтому более логично считать, что БАБ выявляют частично свой антиагрегантный эффект косвенно через связывание тромбоцитарных рецепторов и снижение плазменной концентрации катехоламинов [4]. Неселективные БАБ снижают уровень катехоламинов более эффективно, чем селективные [5,41]. В третьих, высокое АД активирует тромбоциты через разные механизмы, поэтому снижение артериального давления способствует снижению агрегации тромбоцитов [9]. Снижение агрегации тромбоцитов предотвращает тромбообразование, удлинение длительности диастолы (негативный дромотропный эффект), улучшает перфузию ишемизированных участков миокарда. Уменьшение накопления ионов кальция в кардиомиоцитах способствует уменьшению напряженности сердечной мышцы, улучшению метаболических процессов, увеличению синтеза АТФ. В конечном результате улучшенное кровообеспечение ишемизированных участков обеспечивает профилактику развития сердечных аритмий;

- сосудорасширяющий эффект. Следует учитывать, что механизмы сосудорасширяющего действия у разных «вазодилатирующих» БАБ различные, иногда достаточно сложные и окончательно не раскрыты. В большинстве они реализуются за счет таких механизмов: 1) выраженной

ВСМА (пиндолол, ацебутолол, целипролол); 2) блокады β_1 -адренорецепторов (карведилол, лабеталол); 3) высвобождения из эндотелиальных клеток оксида азота (небиволол), который обладает вазодилатирующими свойствами [55]. Невиволол моделирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего фактора - NO в сосудистом эндотелии, в крупных и мелких артериях при участии кальций-зависимого механизма [43]. В меньшей степени невиволол вызывает дилатацию вен. Таким образом, с одной стороны, невиволол увеличивает активность NO-синтазы, что способствует образованию NO с L-аргинином, с другой – снижает разрушение оксида азота супероксидными радикалами [19]. Благодаря этим эффектам молекуле невиволола приписывают антиоксидантные, антисклеротические, антипролиферативные, ангиопротекторные и нефропротекторные свойства [43]. Присутствие вазодилатирующего компонента в экологических ситуациях имеет позитивный результат также при АГ и СН;

- мембраностабилизирующее или местноанестезирующее действие иногда называют депрессорным ввиду снижения β -адреноблокаторами сократительной способности и предсердно-желудочковой проводимости. Мембраностабилизирующее влияние БАБ присутствует преимущественно у D-изомеров. Это действие называют “хинидиноподобным”, так как оно объединяет БАБ с I группой антиаритмических препаратов, группой местных анестетиков, к которой принадлежит хинидин и прокаинамид, основным свойством которых является снижение поступления ионов натрия в клетку во время деполяризации, что влечет за собой снижение скорости деполяризации и, в меньшей мере, величины потенциала действия. Другие свойства потенциала действия, такие как его длительность и величина потенциала покоя не изменяются. Это действие БАБ ранее рассматривалось как основа антиаритмического влияния, однако в реальных клинических условиях мембраностабилизирующий эффект оказывается незначительным: достаточные его проявления достигаются при дозах, которые превышают обычно используемые у пациентов кардиологического профиля в 10-100 раз. Не исключено, что у некоторых больных при значительном снижении сократительной и предсердно-желудочковой проводимости мембраностабилизирующее действие может иметь дополнительное неблагоприятное значение;

- кардиопротекторное действие. Эффективными кардиопротекторными средствами, способными улучшить прогноз выживания, уменьшить риск новых коронарных событий и внезапной сердечной смерти, в исследованиях, проведенных в 80-х годах прошлого столетия оказались только препараты без ВСМА. Общими свойствами БАБ с доказанным кардиопротекторным действием, таких как пропранолол, бисопролол, метопролол, карведилол и невиволол, являются липофильность и отсутствие ВСМА независимо от степени β_1 -селективности [12]. Карведилол более выраженно, чем метопролола тартрат снижает средний объем тромбоцитов, что является независимым предиктором неблагоприятных результатов острых коронарных событий [10,56,57,76]. Кардиопротекторный эффект невиволола у больных ХСН доказан в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SENIORS [26];

- ренопротекторное действие характерно для БАБ последней генерации, с липофильными свойствами и без ВСМА - карведилол [6], который через специфические митогенные рецепторы угнетает пролиферацию и миграцию гладкомы-

шечных клеток [29]. Карведилол также блокирует альфа-адренэргические рецепторы, что может позитивно влиять и на почечную функцию, улучшать перфузию паренхимы почек [32]. Преимуществами карведилола в ренопротекции являются: 1) тотальная альфа-адренэргическая блокада, которая улучшает перфузию скелетных мышц с одновременным увеличением утилизации глюкозы и чувствительности тканей к инсулину [79]. Этот эффект может быть значимым моментом ренопротекции у лиц с хронической болезнью почек (ХБП) невоспалительной природы - при метаболическом синдроме, ожирении, АГ и СД. 2) карбазольная группа в молекуле карведилола отвечает за связывание свободных радикалов, которые образуются в организме, особенно чрезмерно при ХБП воспалительного генеза, осложненной анемией [6]. 3) карведилолу свойственно угнетение секреции мощного вазоконстриктора - эндотелина [11]. 4) сам препарат и его метаболиты обладают антиоксидантными свойствами (36, 50, 66), препарат оказывает тормозящее влияние и на продукцию анионов, которые активируются нейтрофилами [25]. Угнетая экспрессию молекул адгезии, карведилол уменьшает локальную миграцию нейтрофилов, обеспечивает противовоспалительный эффект [21]. 5) при длительном применении карведилола наблюдается антиапоптотический эффект через угнетение секреции фактора некроза опухоли-альфа [52,54,71]. 6) применение карведилола оказывает угнетающее влияние на экспрессию sVCAM, IL-6 и других цитокинов. Добавление к стандартной терапии карведилола при лечении ХСН сопровождается угнетением продукции таких цитокинов, как IL-1- β , IL-6 [39,76]. 7) карведилол обладает прямым угнетающим действием на секрецию ренина юктагломерулярным аппаратом почек [17], благоприятно влияет на структурную перестройку паренхимы почек.

Обоснование показаний к применению БАБ:

ИБС: стенокардия напряжения стабильная.

БАБ обладают выраженным антиангинальным или антиишемическим действием, сравнимым с нитратами и антагонистами кальция, поэтому они вместе с последними входят в группу препаратов первого ряда у больных ИБС, которые страдают стабильной стенокардией [23,59]. У пациентов со стенокардией БАБ остаются стандартной терапией для облегчения симптомов и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В рекомендациях АНА и ESC БАБ как препараты первой линии рекомендуются при стабильной стенокардии для контроля частоты пульса и симптомов (уровень доказательности IA). Терапия БАБ рассматривается и у асимптомных пациентов с большой зоной ишемии (уровень доказательности IIaC) и при микрососудистых поражениях для уменьшения симптомов стенокардии при нагрузке (уровень доказательности IB). Терапия БАБ стабильной стенокардии сопровождается значительным улучшением таких параметров, как время снижения сегмента ST и приступа боли, длительность времени нагрузки, величина нагрузки. Они могут также снижать симптоматические и асимптоматические эпизоды ишемии на протяжении дневной активности [51,58]. Доказательств в пользу уменьшения смертности от применения БАБ при стабильной стенокардии без ИМ в анамнезе по сей день не имеется [8]. Однако, данные международного исследования Beta - Blocker Pooling Project указывают на возможность такого позитивного влияния БАБ [7]. Новых мета-анализов и соответствующих трайлов по значительному влиянию БАБ на смертность у пациентов со стабильной стенокардией не обнаружено, однако предлагается использование кардиоселективных БАБ для улуч-

шения частоты выживания таких пациентов [34]. Наиболее часто для лечения стенокардии используют β_1 -селективные БАБ без ВСМА [58]. β -адреноблокаторы особенно показаны больным стенокардией после перенесенного раннее ИМ, поскольку во многих рандомизированных исследованиях продемонстрирована способность БАБ увеличивать выживаемость таких пациентов [1,2,23,59].

Согласно данным нескольких больших эпидемиологических исследований, выявлена прямая корреляционная связь между ЧСС в покое и смертностью: общей, от сердечно-сосудистых и других причин [46,53,59]. При изучении роли ЧСС в прогнозе ряда заболеваний выявлено, что ее повышенный уровень коррелирует с повышенным риском внезапной смерти [30], а также (при ЧСС>80 в мин) с вероятностью разрыва атероматозной бляшки [27]. У больных ИБС высокая ЧСС является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности и предиктором нефатальных сердечно-сосудистых событий. Поэтому, среди лекарственных средств, способных снижать ЧСС, БАБ по праву занимают лидирующую позицию. Назначая БАБ, необходимо добиваться выраженной блокады β -адренорецепторов или уменьшения ЧСС до оптимального уровня 55-60 в мин. По рекомендациям Американской ассоциации кардиологов у больных тяжелой стенокардией при назначении β -адреноблокаторов можно достигать ЧСС<50 в мин., если при этом не возникает неприятных ощущений и не развивается АВ-блокада. Поскольку чувствительность к БАБ у разных больных неодинакова, необходимый эффект может достигаться при различных дозах препарата. При отсутствии СН, лечение больного препаратом можно начинать сразу в средней эффективной и, как правило, безопасной дозе (например, 100 мг метопролола, 5 мг бисопролола), затем, в зависимости от ЧСС, уменьшая или увеличивая ее. Критериями выбора БАБ считаются доказанная эффективность, хорошая переносимость препарата и удобство его приема (1 раз в сутки).

Инфаркт миокарда.

При отсутствии противопоказаний БАБ можно назначать при остром ИМ с первого дня от начала заболевания с целью купирования болевого синдрома, ограничения размеров инфаркта, предупреждения развития тяжелых аритмий и внезапной смерти, а также увеличения общей смертности. В плацебо контролируемых исследованиях при ИМ (ВНАТ, the Norwegian Multicenter Study Group Trial, and the Go-teborg Trial) назначение БАБ пациентам после нового ИМ снижает общую смертность на 25–35% [1,3,33]. Мета-анализ 22 пролонгированных плацебо-контролируемых исследований при ИМ подтвердил пользу для выживания и относительное снижение смертности у 23% больных, принимающих БАБ [72]. Этому способствуют такие эффекты БАБ, как уменьшение ЧСС, напряжения стенки левого желудочка и, соответственно, потребности миокарда в кислороде, а также угнетение гиперактивности симпатической нервной системы и электрической нестабильности миокарда. При упорном болевом синдроме, не поддающемся действию наркотических средств, повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии и аритмиях (особенно в первые сутки ИМ) показано внутривенное применение БАБ [28]. Мета-анализ 16 рандомизированных исследований показал снижение смертности приблизительно у 8-13% пациентов, которые принимали БАБ интравенозно в первые 24 часа от развития ИМ, и риск реинфаркта [15]. В исследовании CHARISMA продемонстрирован протек-

тивный эффект рецидива ишемических событий (ИМ) при приеме БАБ [8]. При острой сердечной недостаточности БАБ могут ее усилить, вызвать кардиогенный шок через негативный инотропный эффект на миокард. СОММТ трайл, который исследовал раннее интравенозное и последующее пероральное назначение метопролола у 45852 пациентов с ИМ показал, что раннее использование БАБ снижает риск реинфаркта, а также желудочкового фиброза. Однако увеличивается риск кардиогенного шока, который, в основном, наблюдается в первые 24 часа и особенно высоким является у пациентов 70 лет и старше с уровнем систолического АД<120 mm Hg, ЧСС>110 в мин, с III стадией тяжести СН по Killip T. [16]. БАБ улучшают прогноз выживания после перенесенного ИМ с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. У больных, перенесших ИМ при наличии СН долгосрочный прием БАБ уменьшает риск кардиоваскулярной смертности, что показано в исследовании CAPRICORN (сравнивался карведиллол и плацебо) [22]. В суб-анализе SENIORS прием небиволола в течение 2 лет при СН и заболевании коронарных артерий на 32% уменьшает риск развития ИМ. Новый мета-анализ семи исследований выявил снижение всех случаев смертности у пациентов, которые получали перорально БАБ после перенесенного ИМ с применением перкутанного коронарного вмешательства [49]. БАБ эффективно снижает кардиальную и все случаи смерти у пациентов с систолической СН и острым ИМ [10,14,24]. У пациентов с СД 2 типа и ИБС с ИМ в анамнезе и сниженной фракцией выброса левого желудочка (HFrEF), которые принимали БАБ отмечено снижение всех случаев смертности, что не наблюдалось у пациентов с ИМ/HFrEF, которым применялась ранняя реваскуляризация. Не отличались по фиксации всех случаев смертности пациенты с СД 2 типа и ИБС без ИМ/HFrEF, которые принимали БАБ и не принимали [61].

Артериальная гипертензия.

Около 1 млрд., т.е. 26% взрослого населения в мире имеют повышенное давление. В Европе гипертензия встречается у 30–45% в общей популяции, с резким повышением уровня заболеваемости с возрастом [38,47,60,62-64]. Целесообразность широкого применения БАБ для лечения больных АГ поставлена под сомнение ввиду недостаточных доказательств побочных реакций, полученных при использовании высоких доз БАБ (3.1% в контроле против 14.4% на терапии; КР 4.59, 95% ДИ 4.11 до 5.13) [70]. Основой для этого послужили результаты мета-анализов ряда рандомизированных клинических исследований, в большинстве из которых оценивалась эффективность атенолола или комбинаций антигипертензивных средств, в состав которых входил атенолол [80] – это исследование ASCOT [20] и два мета-анализа, выполненных шведскими исследователями [13, 45]. В 2017 г. Wiysonge C.S. et al. опубликовали результаты анализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [67]. Сравнивались БАБ с плацебо (4 РКИ, 23613 участников), диуретики (5 РКИ, 18241 участник), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (4 РКИ, 44825 участников) и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) (3 РКИ, 10828 участников). Эти РКИ проводились между 1970 и 2000 гг., в большинстве из них отмечался ограниченный дизайн исследований, высокий риск отклонений при оглавлении данных анализа. 40245 участников получали БАБ, три четверти из них – атенолол. Авторы не нашли ни одного результата трайла с использованием новых вазодилатирующих БАБ (например небиволол). По результатам анализа РКИ разницы во всех случаях смерти между БАБ и плацебо

(КР 0.99, 95% ДИ 0.88 до 1.11), диуретиками или ИРАС не наблюдали, однако они были выше при БАБ в сравнении с БКК (КР 1.07, 95% ДИ 1.00 до 1.14). Доказательства смертности были умеренно выраженными во всех исследованиях. Эффект лечения всех сердечно-сосудистых заболеваний был выше при БАБ в сравнении с плацебо (КР 0.88, 95% ДИ 0.79 до 0.97; низкий уровень доказательности), наблюдалось уменьшение инсультов (КР 0.80, 95% ДИ 0.66 до 0.96; низкий уровень доказательности) и улучшение при недифференцированной ИБС (КР 0.93, 95% ДИ 0.81 до 1.07; средний уровень доказательности). Эффект от приема БАБ при ИБС был хуже, чем от приема БКК (КР 1.18, 95% ДИ 1.08 до 1.29; средний уровень доказательности), но не отличался от такового при терапии диуретиками (средний уровень) или ИРАС (низкий уровень). Однако, наблюдается увеличение инсультов при БАБ в сравнении с БКК (КР 1.24, 95% ДИ 1.11 до 1.40; средний уровень доказательности) и ИРАС (КР 1.30, 95% ДИ 1.11 до 1.53; средний уровень доказательности). Разница между БАБ и диуретиками (низкий уровень доказательности), БКК (средний уровень доказательности) или ИРАС (низкий уровень доказательности) в лечении ХСН не выявлена. В одном исследовании принимали участие больные в возрасте 65 лет и старше, прием атенолола у них ассоциировался с обострением ХСН в сравнении с диуретиками (КР 1.63, 95% ДИ 1.15 до 2.32). Участники, принимающие БАБ, имели больше шансов прекратить лечение из-за побочных эффектов в сравнении с теми, кто принимал ИРАС (КР 1.41, 95% ДИ 1.29 до 1.54; средний уровень доказательности), однако их количество было незначительным или не отличалось от принимающих плацебо, диуретики или БКК (низкий уровень доказательности). Согласно результатам анализа прием БАБ имеет незначительное влияние или не влияет на количество смертей среди больных с высоким АД. Этот эффект оказался похожим при приеме диуретиков и ИРАС, смертность была выше у принимающих БАБ при АГ в сравнении с БКК. БАБ могут уменьшать количество инсультов, эффект сравним с терапией диуретиками, однако БАБ уступают эффекту ИРАС и БКК в предупреждении инсультов. БАБ имеют незначительное влияние или не влияют на количество приступов стенокардии среди больных гипертонической болезнью. Этот эффект оказался похожим при приеме диуретиков, ИРАС или БКК. Однако, среди лиц 65 лет и старше доказано, что БАБ по эффективности уступают диуретикам. Wong G.W. et al. [69] в 2016 г. провели анализ 56 РКИ, в которых изучалась эффективность селективных БАБ в лечении гипертонической болезни у 7812 пациентов. Среди БАБ использовали фиксированные дозы атенолола (Tenormin), метопролола (Lopressor), небиволола (Bystolic) and бисопролола (Zebeta, Monacor). У больных легкой и средней степенью АГ b_1 -селективные БАБ снижали АД, в среднем, на -10/-8 mmHg и частоту сердцебиений на 11 ударов в мин в сравнении с плацебо. b_1 -селективные БАБ понижали АД аналогично неселективным БАБ и в большей мере, чем БАБ с ВСМА. b_1 -селективные БАБ понижали систолическое АД аналогично, а диастолическое АД в большей мере, чем диуретики, ИРАС и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Поскольку систолическое и диастолическое АД снижаются приблизительно в одинаковой мере, b_1 -селективные БАБ не снижают пульсового давления [69]. Новые b_1 -селективные или с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол) БАБ при АГ уменьшают центральное пульсовое давление и жесткость аорты более эффективно, чем атенолол или метопролол и имеют мень-

шее количество побочных эффектов [47]. При лечении АГ преимущество следует отдавать пролонгированным препаратам, действующим 24 часа, что предотвращает утреннее повышение АД и обеспечивают стабильность концентрации препарата в крови на протяжении периода действия. Это высокоселективные БАБ, обладающие липофильностью и без ВСМА, такие как бисопролол, бетаксоллол, небиволол, пролонгированный метопролол. Согласно Рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов, дополнительными показаниями к назначению β -адреноблокаторов являются наличие у больного стенокардии, перенесенного ИМ, застойной СН, тахикардий. Их можно назначать при АГ беременным, однако только b_1 -селективные. БАБ целесообразно использовать на ранних стадиях АГ, особенно когда есть симптомы гиперсимпатикотонии.

Особенности выбора БАБ при АГ.

Пропранолол ввиду короткой длительности действия, значительного количества побочных реакций, отсутствия кардиоселективности естественным образом утратил свои позиции в лечении АГ. Однако применение пропранолола патогенетически обосновано при АГ и тиреотоксикозе, так как этот препарат блокирует переход тироксина в трийодтиронин. Способность влиять на b_1 - и на b_2 -адренорецепторы обеспечивает эффективность пропранолола в лечении порտальной гипертензии и эссенциального тремора. Быстрое начало и короткая длительность действия в сочетании с седативным эффектом в силу легкого прохождения через гематоэнцефалический барьер являются теоретическим основанием применения пропранолола для купирования неосложненных нейровегетативных гипертонических кризов, за исключением феохромоцитомы.

Метопролол и бисопролол, именно для этих препаратов существует доказательная база позитивного влияния на прогноз больных АГ (исследования STOP, STOP-2, MAPHY).

Кардиоселективность, большая длительность действия, метаболическая нейтральность характерны для бетаксоллола, однако способность этого препарата влиять на прогноз больных АГ в клинических исследованиях не изучалась.

Популяция пациентов, которым в схему терапии необходимо включать БАБ большая. Во-первых, по причине общности факторов риска и некоторых звеньев патогенеза, АГ часто сочетается с ИБС, а БАБ улучшают качество жизни и прогноз больных стенокардией, особенно перенесших ИМ. Во-вторых, потому что у больных АГ часто развивается ХСН, которая является абсолютным показанием для назначения БАБ – бисопролола или метопролола сукцината с медленным высвобождением действующего вещества (метопролола сукцинат CR/XL). БАБ второго поколения (кардиоселективные) - патогенетически обоснованные средства лечения больных с признаками симпатической гиперактивности с упорной тахикардией, гиперкинетическим типом центральной гемодинамики с увеличенным минутным объемом кровообращения и высокорениновой формой АГ.

Наиболее перспективными для терапии АГ являются БАБ третьего поколения - карведилол и небиволол ввиду их метаболической нейтральности и хорошей переносимости. Метаболической нейтральностью обладают и некоторые БАБ второго поколения - метопролола сукцинат CR/XL, бисопролол, бетаксоллол, однако позитивным влиянием на ключевое звено патогенеза метаболического синдрома – инсулинорезистентность среди всех БАБ обладает только карведилол [44].

Применение БАБ оправдано в случаях резистентной

АГ, когда комбинация из трех препаратов, рекомендуемых на сегодня групп лекарственных средств (ИРАС или БРА или БКК или тиазидные диуретики (ТД)), в адекватных дозах не позволяет достичь целевого уровня АД, а также при лечении больных осложненной АГ [65].

На основании систематического отчета (64), который включил два Cochrane отчета, и мета-анализа PRISMA [48] сделан вывод, что ответ на терапию гипертонической болезни (ГБ) у больных ≥ 65 лет с использованием БАБ является слабым. Их нельзя рекомендовать в качестве средств первой линии, однако в случае сочетания ГБ с другими заболеваниями БАБ можно использовать как сопутствующее лекарство для улучшения функционального и когнитивного статуса.

Препараты, которые назначаются беременным женщинам с целью снижения АД, не должны вызывать дестабилизацию плацентарного кровообращения. С учетом чего, у современных БАБ есть целый ряд преимуществ: постепенное начало действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови, редкое развитие ортостатической гипотензии. В ряде работ показано, что лечение БАБ АГ у беременных снижает частоту развития дистресс-синдрома новорожденных. Среди БАБ наиболее безопасными для лечения АГ у беременных являются ацебуталол и пиндолол, которые, согласно рекомендации Управления за контролем и качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), по безопасности относят к категории «В». Для коррекции повышенного АД у беременных могут использоваться метопролол, бисопролол, бетаксолол и небиволол, которые относятся к категории «С». Назначая антигипертензивную терапию беременным, необходимо помнить, что любой из БАБ может вызывать задержку внутриутробного развития плода, этот нежелательный эффект связан с пропранололом и атенололом, которые относят к категории «D».

С учетом гидрофильности и при отсутствии метаболизма в печени атенолол может быть полезным для коррекции АГ на фоне алкогольного эксцесса и при абстинентном синдроме. Атенолол также может использоваться для лечения больных, у которых есть показания к назначению тиазидных диуретиков, в составе фиксированной комбинации с хлорталидом. Хлорталидон - тиазидоподобный диуретик, который обладает самой мощной, в сравнении с другими диуретиками, доказательной базой позитивного влияния на прогноз больных АГ. Хлорталидон метаболически нейтрален, намного более безопасен, чем гидрохлортиазид.

Заключение. Таким образом, группа БАБ весьма разнообразна по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам при общности показаний к их применению. В каждой ситуации при выборе препарата необходимо учитывать данные доказательных исследований эффективности и безопасности применения конкретного лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *Eur Heart J*1988 Jan;9(1):8-16.
2. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*1982 Mar 26;247(12):1707-14.
3. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*1981 Apr 2;304(14):801-7.
4. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest*1996 May;26(5):353-70.
5. Azevedo ER, Kubo T, Mak S, Al-Hesayen A, Schofield A, Allan R, et al. Nonselective versus selective beta-adrenergic receptor blockade in congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation*2001 Oct 30;104(18):2194-9.
6. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*2006 Dec;70(11):1905-13.
7. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit*2000 Oct-Dec;5(5-6):271-4.
8. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*2014 Nov;7(6):872-81.
9. Blann AD, Nadar S, Lip GY. Pharmacological modulation of platelet function in hypertension. *Hypertension*2003 Jul;42(1):1-7.
10. Bonten TN, Plaizier CE, Snoep JJ, Stijnen T, Dekkers OM, van der Bom JG. Effect of beta-blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*2014 Nov;78(5):940-9.
11. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 Nov;36(5 Suppl 1):S401-3.
12. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, Mehlhorn U, Schwingner RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001 Aug;133(8):1330-8.
13. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004 Nov 6-12;364(9446):1684-9.
14. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *Bmj*2013 Jan 16;346:f55.
15. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*2013 Sep 30;168(2):915-21.
16. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*2005 Nov 5;366(9497):1622-32.
17. Cohen Solal A, Jondeau G, Beauvais F, Berdeaux A. Beneficial effects of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*2004 Jun;6(4):463-6.
18. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebich NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*1990 Apr 7;335(8693):827-38.
19. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, Nava C, Davoli A, Criscuoli M, et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol*2003 Nov 19;42(10):1838-44.
20. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an

- antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Sep 10-16;366(9489):895-906.
21. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertens* 2007 Apr;25(4):731-41.
22. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001 May 5;357(9266):1385-90.
23. Dezsi CA, Szentos V. The Real Role of beta-Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017 Oct;17(5):361-73.
24. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O'Keefe JH. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol). *Am J Cardiol* 2013 Mar 1;111(5):765-9.
25. Feuerstein R, Yue TL. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxygen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity. *Pharmacology* 1994 Jun;48(6):385-91.
26. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005 Feb;26(3):215-25.
27. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, Poletti L, Lazzari P, Pasotti C, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5:S76-80.
28. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003 Jan 1;41(1):159-68.
29. Hahn L, Hahn M. Carvedilol-induced hyperkalemia in a patient with chronic kidney disease. *J Pharm Pract* 2015 Feb;28(1):107-11.
30. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001 Sep 25;104(13):1477-82.
31. Heusser K, Schobel HP, Adamidis A, Fischer T, Frank H. Cardiovascular effects of beta-blockers with and without intrinsic sympathomimetic activity. A comparison between celiprolol and metoprolol. *Kidney Blood Press Res* 2002;25(1):34-41.
32. Hiremath S.B. LSD. Carvedilol as nephroprotective agent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 2016;5(5):769-74.
33. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983 Jun;67(6 Pt 2):126-32.
34. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J* 2012 May;57(2):69-75.
35. Imai S. Pharmacologic characterization of beta blockers with special reference to the significance of nonspecific membrane effects. *Am J Cardiol* 1991 Apr 22;67(10):8b-12b.
36. Intengan HD, Schiffrin EL. Disparate effects of carvedilol versus metoprolol treatment of stroke-prone spontaneously hypertensive rats on endothelial function of resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 May;35(5):763-8.
37. Jaillon P. Relevance of intrinsic sympathomimetic activity for beta blockers. *Am J Cardiol* 1990 Sep 25;66(9):21C-3C.
38. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
39. Kelly RA, Smith TW. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences, and interactions. *Am J Cardiol* 1996 May 30;77(13):2C-7C.
40. Kerry R, Scrutton MC, Wallis RB. Mammalian platelet adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1984 Jan;81(1):91-102.
41. Kohno T, Yoshikawa T, Yoshizawa A, Nakamura I, Anzai T, Satoh T, et al. Carvedilol exerts more potent antiadrenergic effect than metoprolol in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005 Oct;19(5):347-55.
42. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003 Mar;24(5):464-74.
43. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective beta1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004 Fall;22(3):155-68.
44. Leonetti G, Egan CG. Use of carvedilol in hypertension: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:307-22.
45. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1545-53.
46. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamarzo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004 Aug;25(15):1341-62.
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013 Jul;31(7):1281-357.
48. Martinez YV, Renom-Guiteras A, Reeves D, Erandie Ediriweera de Silva R, Esmail A, Kunnamo I, et al. A set of systematic reviews to help reduce inappropriate prescribing to older people: study protocol. *BMC Geriatr* 2017 Oct 16;17(Suppl 1):231.
49. Misumida N, Harjai K, Kernis S, Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016 May;21(3):280-5.
50. Mochizuki M, Yano M, Oda T, Tateishi H, Kobayashi S, Yamamoto T, et al. Scavenging free radicals by low-dose carvedilol prevents redox-dependent Ca²⁺ leak via stabilization of ryanodine receptor in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 Apr 24;49(16):1722-32.
51. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013 Oct;34(38):2949-3003.
52. Ohlstein EH, Douglas SA, Sung CP, Yue TL, Loudon C, Arleth A, et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration, and neointimal formation following vascular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Jul 1;90(13):6189-93.

53. Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Elliott P, et al. Resting heart rate and cause-specific death in a 16.5-year cohort study of the Japanese general population. *Am Heart J*2004 Jun;147(6):1024-32.
54. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*1996 May 23;334(21):1349-55.
55. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep*2007 Aug;9(4):269-77.
56. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*2003 Jul 5;362(9377):7-13.
57. Remme WJ, Torp-Pedersen C, Cleland JG, Poole-Wilson PA, Metra M, Komajda M, et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET. *J Am Coll Cardiol*2007 Mar 6;49(9):963-71.
58. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*2015 Jun;9(6):453-98.
59. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, Marazzi G, Patrizi R, Fini M, et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J*2003 Nov;24(21):1928-32.
60. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*2000 Mar 11;355(9207):865-72.
61. Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of beta-blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab*2017 Jun;19(6):800-8.
62. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*2008 May 17;336(7653):1121-3.
63. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *Jama*2002 Feb 27;287(8):1003-10.
64. Voegle A, Johansson T, Renom-Guiteras A, Reeves D, Rieckert A, Schlender L, et al. Effectiveness and safety of beta blockers in the management of hypertension in older adults: a systematic review to help reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr*2017 Oct 16;17(Suppl 1):224.
65. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Kardiol Pol*2019;77(2):71-159.
66. Wisler JW, DeWire SM, Whalen EJ, Violin JD, Drake MT, Ahn S, et al. A unique mechanism of beta-blocker action: carvedilol stimulates beta-arrestin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*2007 Oct 16;104(42):16657-62.
67. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2012 Nov 14;11:CD002003.
68. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2017 Jan 20;1:CD002003.
69. Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2016 Mar 10;3:CD007451.
70. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*2009 Jul 8(3):CD001841.
71. Yue TL, McKenna PJ, Lysko KA, Ruffolo RR, Jr., et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant. *Eur J Pharmacol* 1994;251(2-3):237-43.
72. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*1985 Mar-Apr;27(5):335-71.
73. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Удалов С.Г. Сравнительная эффективность β-адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией Российский кардиологический журнал 2002(4):44-7.
74. Давыдова ИВ. Бета-адреноблокаторы: механизм действия, классификация, показания и противопоказания к применению. *Кардиология*2009;60(4):70-8.
75. Зайцева ВИ. Некоторые аспекты фармакологических свойств бета-адреноблокаторов. *Новости медицины и фармации*2009(247):9-12.
76. Закирова АН, Зарудий ФС, Гарифуллин БН. Бета-адреноблокаторы и агрегация тромбоцитов. Карведилол. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии2008;4(2):81-4.
77. Ивлева АЯ. Различия фармакологических свойств β-адреноблокаторов и их клиническое значение *Consilium Medicum*2003(5):641-8.
78. Метелица ВИ. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва: «Бином»; 2002.
79. Мухин НА. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Мухин НА, editor. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
80. Перепеч НБ, Шурыгина ВД. Место бета-адреноблокаторов в фармакотерапии артериальной гипертензии. Обзор литературы. *Вестник СПбГУ*2014;11(1):13-7.
81. Пішак ВП, Кривчанська МІ., Пішак ОВ, Грицюк МІ. Бета-адреноблокатори: класифікація, механізми впливу Медичні перспективи2011;16(1):25-30.
82. Сидоренко БА. ПД. Бета-адреноблокаторы. М.1996.

SUMMARY

CLINICAL PHARMACOLOGY OF BETA-BLOCKERS AND LATEST SCIENTIFIC DATA. ROLE OF BETA-BLOCKERS IN TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

Baralo B., Baralo R.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; Mercy Catholic Medical Center, Darby, PA, USA

This review article that describes the most important pharmacokinetic parameters of β-blockers that determinate clinical importance of this group of medications, pharmacodynamics effects of this group and representative medications from the β-blocker class. We substantiated the use of β-blockers for cardio-vascular diseases using evidence base approach and founds of pharmacokinetic and pharmacodynamics effects.

Keywords: β-blockers, pharmacokinetic, pharmacodynamic.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ БЕТА-АДРЕНО-БЛОКАТОРОВ С ПОЗИЦИИ ПОСЛЕДНИХ ДАННЫХ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ВЫБОР ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

Барало Б.И., Барало Р.П.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина; Католический медицинский центр Милосердия, Дарби, Пенсильвания, США

В обзоре представлены наиболее значимые фармакокинетические параметры бета-адреноблокаторов (БАБ), которые определяют их клиническую значимость. Проанализированы фармакодинамические эффекты, выделены препараты, у которых они максимально выражены. Приведено обоснование применения БАБ при сердечно-сосудистой патологии, исходя из данных доказательной медицины с учетом фармакокинетических и фармакодинамических эффектов препаратов.

რეზიუმე

ბეტა-ადრენობლოკატორების კლინიკური ფარმაკოლოგია სამეცნიერო კვლევების უკანასკნელი მონაცემების პოზიციიდან და მათი გამოყენება გულის იშემიური დაავადების და არტერიული ჰიპერტენზიის დროს (მიმოხილვა)

ბ.ბარალო, რ.ბარალო

ბ. პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; მოწყალეების კათოლიკური სამედიცინო ცენტრი დარბი, პენსილვანია, აშშ

მიმოხილვაში გაანალიზებულია ბეტა-ადრენობლოკატორების (ბაბ) მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები, რომლებიც განსაზღვრავენ მათ კლინიკურ მნიშვნელობას. აღწერილია ამ ჯგუფის ფარმაკოდინამიკური ეფექტები, გამოყოფილია პრეპარატები, რომლებიც ხასიათდება მაქსიმალური ფარმაკოდინამიკური ეფექტით. დასაბუთებულია ბაბ-ის გამოყენება გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიის დროს.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ

Дербак М.А., Данканич Е.Е., Пушкаш И.И., Ганич О.Т., Поляк-Товт В.М.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Болезни органов пищеварения, в том числе вирусные поражения печени, входят в число первых десяти причин смертности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире около 180 млн. человек страдают хроническим гепатитом С (ХГС) и 350 тыс. ежегодно умирают вследствие осложнений, вызванных этой болезнью [4,13]. Широкое распространение ХГС часто обуславливает его сочетанное течение с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [8,11].

Открытие инфекционной природы язвообразования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки стало толчком для изучения роли *Helicobacter pylori* (Hр) в развитии локального воспаления, влияния бактерии на процессы системного воспаления, а также внежелудочные проявления Hр-инфекции [10].

На сегодняшний день многие исследователи допускают участие Hр в следующих внегастродуоденальных проявлениях: тромбоцитопения, анемия, заболевания кожи, нарушения роста у детей, ожирение, жировая болезнь печени, болезни желчевыводящих путей [3,6,9,12]. Впервые предположение о роли Hр в возникновении гепатобилиарных заболеваний было высказано у животных, затем отдельные штаммы выявлены в желчи человека, что до не давнего времени вызывало сомнения [7]. На сегодняшний день имеются исследования, которые убедительно доказывают при-

сутствие разных штаммов Hр в гепатобилиарной системе: желчи и стенках желчных протоков [2,14]. Среди них чаще всего *H.pylori*, *H.rodentium*, *H. pullorum* [2,13].

Кроме непосредственного влияния на слизистую оболочку гепатобилиарной системы с возникновением воспалительных процессов, Hр может быть пусковым механизмом нарушения желчевыведения, образования камней в желчном пузыре и холедохолитиаза [3,5]. Способность Hр вызывать патологические изменения в клетках эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки по сей день остается неизученной [10].

Целью исследования явилось определение влияния *Helicobacter pylori* на клиническое и биохимическое течение хронического гепатита С.

Материал и методы. Проведено проспективное открытое исследование в условиях стационара. На включение в исследование во всех случаях получено информированное согласие больных по предложенному алгоритму, методика соответствует Хельсинской декларации 1975 г. с пересмотром в 1983 г. Исследование одобрено локальной этической комиссией (протокол №14 от 19.09.2017).

Критериями включения в исследование служил верифицированный ХГС. Критериями исключения являлись возраст до 18 и старше 70 лет, наличие маркеров инфицирования другими вирусами гепатитов (А, В, Д, ТТВ), маркеров

Таблица Изменения биохимических показателей в группах больных

Показатель	Группы		
	I (n=52)	II (n=98)	Контрольная (n=30)
Билирубин, мкмоль/л	33,3±2,3***	25,2±3,9**	15,3±1,4
АлАТ, МЕд /л	159,8±61,7**	155,5±58,7**	22,1±3,7
АсАТ, МЕд /л	88,5±8,8**	84,2±10,1**	14,2±2,1
ЩФ, Ед /л	142,2±24,7***	91,2±15,3**	52,3±5,7
ГГТП, Ед /л	85,8±16,1***	54,1±12,0**	24,4±3,0

примечание: достоверность разницы: * - в сравнении с больными II группы;
** - в сравнении с контрольной группой (p<0,05-0,001)

аутоиммунного гепатита/перекрестного синдрома (анти-LKM-1, анти-SLA и анти-LC-1) и ВИЧ-инфекции, прием кортикостероидов, наличие сопутствующих заболеваний органов дыхания, пищеварения, заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, отказ больного от участия в исследовании.

С учетом указанных критериев, в исследование включены 150 больных ХГС, которые по разным причинам не получали специфическую противовирусную терапию. Из них у 52 больных выявлена Нр. Больные лечились в Закарпатской областной клинической больнице (ЗОКБ) им. А. Новака и Закарпатской областной клинической инфекционной больницы (ЗОКИБ) на протяжении 2017-2018 гг. Мужчин было 82 (54,7%), женщин 68 (45,3%), средний возраст пациентов - 58,5±1,5 лет.

Для изучения влияния Нр на течение основного заболевания – ХГС, сформированы две группы: I группа (n=52) – больные ХГС, инфицированные Нр и II группа (n=98) – больные ХГС без Нр. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести течения ХГС. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, средний возраст 34,5±1,9 лет.

Диагноз ХГС поставлен согласно Международной классификации болезней X пересмотра и подтвержден обнаружением суммарных антител класса IgG HCV методом иммуноферментного анализа (ИФА) и выявлением в крови пациентов RNA -HCV методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) с определением вирусной нагрузки и генотипа вируса.

Helicobacter pylori-инфекцию диагностировали с помощью быстрого уреазного теста (CLO-test) при проведении ФЭГДС или стул-теста (CITO TEST, производитель ООО «Фармаско»). Уровни интерлейкинов (IL): IL-1β, IL-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и неоптерина в сыворотке крови проводили методом ИФА с помощью тест-систем «Вектор Бест» (Россия), согласно инструкциям к наборам.

Общеклинические, биохимические, морфологические, молекулярно-генетические исследования проводились в аттестованных лабораториях: клинико-диагностической лаборатории ЗОКБ им. А. Новака, ЗОКИБ и коммерческих лабораториях («Дила» и «Синэво»). Все полученные результаты обследования регистрировались в истории болезни.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 for Windows. Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки средней M±m. Достоверность различий исследуемых выборочных данных при нормальном распре-

делении определялась с помощью критерия Стьюдента (t). Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение. Клинический анализ позволил определить характерные условно-специфические симптомы, которые преобладали у больных ХГС, сочетанным с Нр. При этом информативными оказались следующие клинические проявления: диспептический синдром отмечался у 49 (94,2%) из 52 больных ХГС, сочетанным с Нр и у 51 (52,0%) из 98 без Нр (p<0,05). Установлена достоверная разница в частоте болей и тяжести в правом подреберье: 34 (65,4%) против 20 (20,4%), (p<0,05); астеновегетативного синдрома – 50 (96,1%) против 66 (67,3%), (p<0,05); артралгий 22 (42,3%) против 11 (11,2%) (p<0,05). Жалобы на общую слабость, снижение трудоспособности чаще предъявляли больные ХГС с Нр: 50 (96,1%) против 77 (78,6%) (p<0,05). Периодический зуд кожи отмечали 30 (57,7%) больных I группы и 12 (12,4%) больных II группы (p<0,05).

Анализ биохимических показателей выявил, что у больных ХГС в сочетании с Нр достоверно выше уровни общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) в сравнении с больными без Нр (p<0,05), что указывает на преобладание у них синдрома холестаза. Следует отметить, что в группе больных ХГС без Нр перечисленные показатели были достоверно выше (p<0,05) показателей в контрольной группе (таблица).

Анализ активности цитолитического синдрома показал, что у больных I группы в 3,6 раза чаще наблюдалось повышение уровней АлАТ от 3 до 10 норм, чем во II группе (p<0,05).

При изучении цитокинового профиля у данной категории больных установлено существенно высокий уровень интерлейкинов (IL): IL-1β, IL-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) во всех группах больных с ХГС, с преобладанием их в группе с Нр. В первой группе больных уровни IL-1β на – на 32,2% (p<0,05), IL-6 45,1% (p<0,05) и ФНО-α 47% (p<0,05) были выше, чем во второй группе соответственно, что позволило предположить зависимость их концентраций от наличия Нр. Прямо пропорционально с уровнем ФНО –α повышался уровень неоптерина –главного цитокина, который имеет цитотоксическое действие на эндотелий и усиливает воспаление [3,5], вследствие чего возникают условия для прогрессирования холестаза.

Обобщив основные клинические симптомы и результаты биохимических показателей у больных инфицированных Нр выделены три варианта течения ХГС, частота которых

отличалась от таковой, у больных не инфицированных Нр.

Холестатический вариант зарегистрирован в 57,7% (30 из 52), с преимуществом типичных симптомов поражения печени – в 32,7% (17 из 52) случаев и вариант с выразительными внепеченочными проявлениями – у 9,6% (5 из 52) пациентов.

Нами зарегистрировано, что у больных с Нр, течение ХГС с холестатическим вариантом характеризуется сочетанием гепатомегалии у 86,7% (26 из 30) больных и спленомегалии у 46,7% (14 из 30). Основными внепеченочными проявлениями холестаза были утомляемость в 93,3% (28 из 30) больных и кожный зуд более чем в одной трети пациентов – 40,0% (12 из 30). У всех больных синдром холестаза характеризовался повышением уровня общего билирубина, с преимуществом его конъюгированной фракции сопровождался субиктеричностью склер, и более выраженным цитолитическим синдромом в сравнении с типичным вариантом. Показатели ЩФ и ГГТП превышали референтные значения у 96,7% (29 из 30) людей, что тоже подтверждает имеющийся холестаз.

Комбинация гипербилирубинемии с повышением других показателей холестаза и цитолиза установлена в 63,3% (19 из 30), случаев.

У пациентов с Нр типичный вариант течения ХГС характеризовался: гепатомегалией у 88,2% (15 из 17) больных, астеновегетативным и болевым синдромами в 94,1% (16 из 17) и 64,7% (11 из 17) соответственно. Реже больные жаловались на диспепсию и субиктеричность склер 35,3% и 17,6% (6 и 17) и (3 из 17) соответственно, и 29,4% (5 из 17) имели спленомегалию. Степень выразительности цитолиза, у пациентов с типичным вариантом течения ХГС, соответствовала минимальной и умеренной активности 47,0% (8 из 17) и 35,3% (6 из 17) пациентов соответственно. Выраженные симптомы холестаза и внепеченочных поражений отсутствовали, других изменений биохимических показателей не выявлено. Изменения основных показателей периферической крови и системы гемостаза (незначительное удлинение протромбинового времени) определялись в единичных случаях.

Для внепеченочного варианта ХГС характерными явились комбинации симптомов внепеченочных поражений (поражения кожи, артралгии) и астеновегетативного синдрома (100%). Также, у всех пациентов с внепеченочными проявлениями отмечены отклонения в системе гемостаза – удлинение протромбинового времени и снижение протромбинового индекса. В сравнении с другими вариантами, у этих больных чаще наблюдались изменения показателей периферической крови (анемия и тромбоцитопения) и имели более выраженный характер.

У больных 2-й группы ХГС имели место такие же варианты клинического течения, но с преобладанием типичных признаков гепатита С: типичный – 83,7% (82 из 98), холестатический – 12,2% (12 из 98), и с внепеченочными проявлениями – 4 (4,1%) больных.

Особенностью течения ХГС у больных с Нр является увеличение частоты диспептического синдрома (в 1,8 раза, $p < 0,05$), болей и тяжести в правом подреберье (в 3,2 раза, $p < 0,05$), а также периодического зуда кожи (в 4,7 раза, $p < 0,05$), в результате синдрома холестаза, сравнительно с больными ХГС без Нр.

Билирубин считают одним из важнейших критериев оценки состояния и функционирования гепатобилиарной системы. Раньше было замечено, что уровень билирубина крови у пациентов с Нр – ассоциированными заболева-

ниями после полной эрадикации Нр нормализовался [1]. Видимо, у больных с гастродуоденальной патологией, в частности с Нр, изменения уровня билирубина возникают вследствие холестаза и нарушения оттока желчи, обусловленных вторичным повреждением желчного пузыря и желчевыводных протоков. Нарушения моторной и секреторной функции желудка и 12-п кишки, вследствие их тесной анатомической и функциональной связи с желчевыводящими путями, а также инфицирование Нр запускают каскад воспалительных реакций, что ведет к билиарной дисфункции и холестазу [2, 3]. Это подтверждается более выраженными дисрегуляторными изменениями в цитокиновом звене иммунной системы, а именно повышением уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, ФНО- α и неоптерина у больных ХГС инфицированных Нр, чем у больных без Нр. Полученные данные совпадают с результатами ряда авторов, которые в своих работах указывают на взаимосвязь между интенсивностью Нр и нарушениями желчевыделения [3,14].

Выводы. У больных ХГС инфицированных Нр в почти в 2 раза чаще регистрируется диспептический синдром, в 3,2 раза – боли в правом подреберье, а также в 4,7 раза периодический зуд кожи, сравнительно с больными ХГС без Нр.

Выявленные более высокие уровни биохимических показателей (билирубина, ЩФ и ГГТП) у больных ХГС сочетанным с Нр сравнительно, с пациентами с ХГС без Нр указывают на потенцированное влияние двух инфекционных агентов при заболевании печени.

Полученные данные показывают необходимость дальнейшего более детального изучения влияния двух факторов агрессии на гепатоцит, разработки комплексной эрадикационной терапии Нр с учетом результатов клинико-лабораторных особенностей течения ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жакун І.Б. Зміни біохімічних параметрів у пацієнтів з хворобами гастродуоденальної зони під впливом різних методів терапії. Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії. Харків. 2013; 106.
2. Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний. РЖГГи. 2008; 4: 14-22.
3. Кляритская И.Л., Кривой В.В., Матрау Сифаллах. Роль *Helicobacter pylori* у пациентов с HCV ассоциированными хроническим гепатитом и циррозом печени. Крымский терапевтический журнал. 2014; 1: 63–172.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізовано), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С у дорослих. Київ. 2016; 56.
5. Boonyanugomol W., Chomvarin C., Sripa B. [et al.]. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent-associated genes in hepatobiliary patients. HPB (Oxford). 2012; 14: 754 – 763.
6. Doğan Z., Filik L., Lee E. B. et al. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 25: 107–110.
7. Jin-Woo Lee, Don Haeng Lee, Jung Il Lee et al. Identification of *Helicobacter pylori* in Gallstone, Bile, and Other Hepatobiliary Tissues of Patients with Cholecystitis. Gut and Liver. 2010; 4 (1): 60-67.
8. Lee M., Yang H., Lu S. [et al.] Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases:

A community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.* 2012; 206 (4): 469-477.

9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. [et al.]. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61: 646 – 664.

10. Malfertheiner P., Mégraud F., O'Morain C et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017; 66(1): 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

11. Marinho R. T. Barreira D. P. Hepatitis C, stigma and cure. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (40): 6703-6709.

12. Roubaud B. C., Franceschi F., Salles N., Gasbarrini A. Extra-gastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2013; 18 (1): 44-51.

13. WHO. Global Hepatitis Report. Geneva: WHO; 2017 April; 13-14. [Electronic source]. – Mode access: <http://apps.who.int/iris/bitstream.eng>

14. Zhou D., Guan W. B., Wang J. D. et al. A comparative study of clinicopathological features between chronic cholecystitis patients with and without *Helicobacter pylori* infection in gallbladder mucosa. *PLoS One.* 2013; 22: e70265.

SUMMARY

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH HELICOBACTERIOSIS

Derbak M., Dankanich E., Pushkash I. Hanych O., Polyak-Tovt V.M.

SEI "Uzhgorod National University", Faculty of Medicine, Ukraine

The aim of the study was to investigate the influence of Hp on clinical and biochemical course of chronic hepatitis C (CHC).

The study included 150 patients with a confirmed diagnosis of chronic hepatitis C, who for various reasons did not receive specific antiviral therapy. *Helicobacter pylori* (Hp) was determined using a quick urease test (CLO-test) and a coprological test (CITO TEST, manufactured by Pharmasco LLC), interleukin (IL) levels: IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor α (TNF- α) and neopterin by ELISA. Two groups were formed: the 1st (n=52) - patients with chronic hepatitis C infected with Hp and the 2nd (n=98) - patients with chronic hepatitis C without Hp.

It was found that in patients with chronic hepatitis C infected with HP, dyspeptic syndrome (94.2% versus 52.0%, $p<0.05$), pain and severity in the right hypochondrium (65.4% versus 20.4%, $p<0.05$); and periodic itching of the skin (57.7% versus 12.4%, $p<0.05$) were significantly more often recorded, compared with patients with chronic hepatitis C without HP. Levels of total bilirubin, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase are significantly higher in patients with chronic hepatitis C combined with Hp, compared with patients without Hp ($p<0.05$), which indicates the predominance of cholestasis syndrome in them. Also, in patients with chronic hepatitis C combined with Hp, higher levels of hepatic enzyme activity (AlAT, AsAT) were detected compared with patients with chronic hepatitis C without Hp (82.3% versus 22.9%, respectively; $p<0.001$).

More pronounced disregulatory changes in the cytokine link of the immune system, characterized by an increase in the levels of proinflammatory cytokines: IL-1 β , IL-6, TNF- α and neopterin were registered in patients with chronic hepatitis C infected with Hp, than in patients without Hp.

High levels of hepatic enzyme activity (AlAT, AsAT, GGTP), as well as the predominance of cholestasis syndrome in patients with chronic hepatitis C combined with Hp, require the development of a comprehensive eradication therapy of Hp considering the results of clinical and laboratory features of the course of CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, *Helicobacter pylori*, cholestasis.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ

Дербак М.А., Данканич Е.Е., Пушкаш И.И., Ганич О.Т., Поляк-Товт В.М.

Ужгородский национальный университет, медицинский факультет, Украина

Целью исследования явилось изучение влияния Hp на клиническое и биохимическое течение хронического гепатита С (ХГС).

В исследование включены 150 больных с подтвержденным диагнозом ХГС, которые по разным причинам специфическую противовирусную терапию не получали. Больным определяли *Helicobacter pylori* (Hp) с помощью быстрого уреазного теста (CLO-test) и стул-теста (CITO TEST, производитель ООО «Фармаско»), уровни интерлейкинов (IL): IL-1 β , IL-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и неоптерина методом ИФА. Сформированы две группы: I (n=52) – больные ХГС инфицированные Hp и II (n=98) – больные ХГС без Hp.

Установлено, что у больных с ХГС инфицированных Hp достоверно чаще регистрируется диспептический синдром (94,2% против 52,0%, $p<0,05$), боли и тяжесть в правом подреберье (65,4% против 20,4%, $p<0,05$); и периодический зуд кожи (57,7% против 12,4%, $p<0,05$), сравнительно с больными ХГС без Hp. Уровни общего билирубина, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы достоверно выше у больных ХГС сочетанным с Hp, в сравнении с больными без Hp ($p<0,05$), что указывает на преобладание у них синдрома холестаза. У больных ХГС, сочетанным с Hp, выявлены более высокие уровни активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) в сравнении с пациентами с ХГС без Hp (82,3 % против 22,9 % соответственно; $p<0,001$). В цитокиновом звене иммунной системы зарегистрированы более выраженные disregulatory изменения, характеризующиеся повышением уровней провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6, ФНО- α и неоптерина у больных ХГС, инфицированных Hp, чем у больных без Hp.

Высокие уровни активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ, ГГТП), а также преобладание синдрома холестаза у больных ХГС, сочетанным с Hp, требуют разработки комплексной эрадикационной терапии Hp с учетом результатов клинико-лабораторных особенностей течения ХГС.

რეზიუმე

ქრონიკული C ჰეპატიტის კლინიკურ-ლაბორატორიული თავისებურებები პაციენტებში ჰელიკობაქტერიოზით

მ.დერბაკი, ე.დანკანიძე, ი.პუშკაში, ო.განიძე,
ვ. პოლიაკ-ტოვტი

უეკოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *Helicobacter Pylori*-ის გავლენის შეფასება ქრონიკული C ჰეპატიტის კლინიკურ და ბიოქიმიურ მიმდინარეობაზე. კვლევაში ჩართული იყო 150 პაციენტი ქრონიკული C ჰეპატიტის დადასტურებული დიაგნოზით, რომელთაც სხვადასხვა მიზეზით არ ჩაუტარდა სპეციფიკური ანტივირუსული თერაპია. *Helicobacter Pylori* პაციენტებს განესაზღვრებოდა სწრაფი ურეაზული ტესტი (CLO-ტესტი) და CITO TEST-ით, ინტერლეიკინების (IL-1 β , IL-6), სიმსივნის ნეკროზული α -ფაქტორის და ნეოპტერინის დონე კი – იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით. გამოიყო ორი ჯგუფი: I (n=52) – ავადმყოფები ქრონიკული C ჰეპატიტით და *Helicobacter Pylori*-ით, II (n=98) – ავადმყოფები ქრონიკული C ჰეპატიტით, *Helicobacter Pylori*-ის გარეშე.

დადგენილია, რომ ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით და *Helicobacter Pylori*-ით სარწმუნოდ უფრო ხშირად რეგისტრირდება დისპეპსიური სინდრომი

(94,2% vs 52,0%, p<0,05), ტკივილი და სიმძიმის შეგრძნება მარჯვენა ფერდქვეშა მიდამოში (65,4% vs 20,4%, p<0,05), კანის პერიოდული ქავილი (57,7% vs 12,4%, p<0,05), ვიდრე ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით *Helicobacter Pylori*-ის გარეშე. საერთო ბილირუბინის, ტუტე ფოსფატაზას და გამაგლუტამილტრანსპეპტიდაზას მახვენებლები სარწმუნოდ მაღალია ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით და *Helicobacter Pylori*-ით, ვიდრე ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით *Helicobacter Pylori*-ის გარეშე (p<0,05), რაც მიუთითებს ქოლესტაზის სინდრომის სიჭარბეზე მათში. ასევე, ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით და *Helicobacter Pylori*-ით გამოვლინდა ღვიძლის ფერმენტების უფრო მაღალი აქტივობა (82,3% vs 22,9%, p<0,001). ავადმყოფებში ქრონიკული C ჰეპატიტით და *Helicobacter Pylori*-ით აღინიშნა უფრო გამოხატული დისრეგულაციური ცვლილებები იმუნური სისტემის ციტოკინურ რეოლში, რაც ვლინდება პროანთებითი ციტოკინების (IL-1 β , IL-6, სიმსივნის ნეკროზული α -ფაქტორი და ნეოპტერინი) დონის მომატებით.

ღვიძლის ფერმენტების მომატებული აქტივობა, ასევე, ქოლესტაზის სინდრომის სიჭარბე ავადმყოფებში *Helicobacter Pylori*-თან შერწყმული ქრონიკული C ჰეპატიტით მოითხოვს *Helicobacter Pylori*-ის კომპლექსური ერადიკაციული თერაპიის შემუშავებას ქრონიკული C ჰეპატიტის მიმდინარეობის კლინიკურ-ლაბორატორიული მიმდინარეობის თავისებურებების გათვალისწინებით.

CONFIDENCE IN THE GEORGIA NATIONAL HCV ELIMINATION PROGRAM
AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

^{1,2,3}Gamezardashvili A., ^{1,2,3}Butsashvili M., ^{1,2}Kajaia M., ^{1,2}Gulbiani L., ¹Abashidze G.,
³Kapanadze M., ⁴McNutt L.A., ^{1,2,3,4}Kamkamidze G.

¹Health Research Union (HRU), Tbilisi, Georgia; ²Clinic Neo-Lab, Tbilisi, Georgia; ³University of Georgia, Tbilisi, Georgia;
⁴Institute for Health and the Environment; State University of New York, Albany, NY, USA

Hepatitis C virus (HCV) is endemic in most areas of the world with a prevalence of 2-3% worldwide [1-3]. The prevalence of HCV tends to be higher in developing nations, including countries in Eastern Europe and the former Soviet Union [1]. Following the acute phase of illness, HCV infection becomes chronic in more than 80% of cases [4,5]. Among those with chronic infection, nearly 1 in 5 will develop end-stage liver diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In fact, HCV infection is the leading chronic blood borne infection in the US and several other countries.

Infection with HCV is primarily transmitted parenterally in adulthood by intravenous drug use (IDU), blood transfusion, or other healthcare-related parenteral exposures; HCV is rarely transmitted through the placenta, breast-feeding, or sexual contact. In developing countries, nosocomial exposures and the use of non-sterile needles may contribute to the high prevalence of HCV infection in the general population [6-8]. In Russia, prevalence rates of HBsAg and anti-HCV were higher in students at the medical university than other adults and blood donors [9].

The prevalence of viral hepatitis in Georgia is high. The data from a study conducted in 2002 suggest a hepatitis C prevalence of 6.7% among Tbilisi population [10]. Recent serosurvey con-

ducted by National CDC with US CDC showed 7.3% prevalence of HCV infection among adult population of Georgia. A study of blood donors in Georgia found 6.9% prevalence of HCV [11]. The prevalence rates are much higher in high-risk groups. The highest prevalence of HCV infection was found among intravenous drug users (68.8%) [12] and men who have sex with men (MSM) (17.3%) [13].

The risk factors for the spread of viral hepatitis include a high prevalence of intravenous drug use, illegal and uncontrolled sex trade, low infection control awareness among health care workers [14,15], lack of disposable materials, disinfectants and sterilization equipment in health care settings.

Although intravenous drug use is highly prevalent in the country, it is not common among women. The study on the prevalence of HCV infection and liver fibrosis among injecting drug users in Tbilisi, Georgia recruited 216 IDUs, of whom only 7.9% were females [16]. The fact that the prevalence of hepatitis C in the female population is high despite the low sexual transmission rate of HCV indicates that women are mostly infected in some largely undocumented manner.

The Georgian government covers all expenses of antenatal care and labor. Government policy covers four free antenatal

visits for uncomplicated pregnancies plus basic laboratory tests and costs of labor. The prenatal care is done by women's consultation clinics (WCCs). According to the reproductive health survey 2010, abortions are still by far the dominant method of birth control [17]. The abortion rate was 1.6 abortions per woman between 2005 and 2010 [17]. Because 6% of all abortions are followed by early complications in Georgia [18], they pose considerable risk to a woman's health.

Studies conducted among reproductive age women in multiple developing countries have identified health care procedures as an important risk factor for infection among patients and health care workers [19-21]. In Georgia, reproductive age women are a particularly useful demographic for studies quantifying the risk of nosocomial HCV transmission because they are infrequent users of illicit injecting drugs, an important mode of HCV transmission, which is unfortunately common among men.

The US CDC has selected Georgia for a demonstration HCV elimination program. From 2015 Georgia is conducting multi-year program of HCV elimination, including developing prevention programs and providing treatment to all HCV patients with directly acting antivirals (DAAs) free of charge [22].

From April 2015 to December 2018, 54,087 persons were enrolled in the Program throughout the country. However, more than 20,000 individuals are aware of their HCV antibody positive status but did not have HCV RNA testing, a necessary step to determine treatment needs. We hypothesized that a reason for hesitance to enroll in the Program may be a low level of trust of the Program.

Material and methods. A cross-sectional study was conducted in Tbilisi, the capital of Georgia. Reproductive aged women were randomly selected from three maternity care centers during prenatal care. The self-administered questionnaire included

Table 1. Socio-demographic characteristics

Characteristics	number	Percentage
What is your ethnic background?	N	%
Georgian	2077	95.1
Armenian	33	1.5
Azeri	35	1.6
Russian	12	0.5
Osetian	12	0.5
Other (please specify)	14	0.6
What is the type of your residence?	N	%
Urban	1919	88.2
Rural	256	11.8
Gender	N	%
Female	2185	100
Age	N	%
<=25 years	630	31.4
>=26 years	1379	68.6
What is your marital status?	N	%
Never married	17	0.8
Currently married	2098	96.2
Separated	17	0.8
Divorces	49	2.2
What is the highest level of education you have completed?	N	%
Completed elementary school (Grades 1-6)	11	0.5
Completed primary school (Grades 7-10)	35	1.6
Completed secondary school (Grades 11-12)	246	11.3
Completed professional/technical school/college	223	10.3
Completed university	1202	55.3
Completed postgraduate degree	458	21.1
Have you heard about Hepatitis C elimination program in Georgia?	N	%
Yes	1792	85.3
No	317	14.7
Do you trust the national hepatitis C elimination program in Georgia?	N	%
Trust	1575	74.6
Distrust	525	25.4

Table 2. Association of the age and the education status with the trust of the program

Characteristics	Trust of the Program					P Value
	Trust		Distrust		Total	
	N	%	N	%	N	
Age						0.001
≤25	410	68.4	189	31.6	599	
≥26	1077	80.7	257	19.3	1334	
Education level						0.001
Low level	332	68.5	153	31.5	485	
High level	1263	78.7	342	21.3	1605	

questions on socio-demographic information, knowledge about HCV infection and trust in the Program.

Women were enrolled at their first prenatal visit. Pregnant women seeking prenatal care at the study centers were eligible for the study if they met the following three criteria: 1) Fluent in either Georgian or Russian, 2) 18 years of age or older. 3) Signed informed consent provided.

Results and their discussion. A total of 2185 women of reproductive age were enrolled in the study. The mean age was 28.5 (age range: 17-46) years. The majority of the study participants (76.4%) had a university degree. The vast majority of study participants (>95%) were married and 95.1% were Georgian ethnicity (Table 1).

Almost 90% of the participants were aware of their HCV infection status. Most women (85.3%) had heard of HCV elimination program in Georgia; 74.6% stated that they trust the Program. However, almost 10% of surveyed women stated they would refuse to get enrolled in the Program if their anti-HCV test result is positive (Table 1).

Trust in the Program was higher among women aged >25 years (80.7%) compared to younger women (68.4%) ($p < 0.0001$). Level of education was also associated with trust to the program: more women with higher education level reported that they trust the Program (78.7%) compared to women with lower education level (68.5%) ($p < 0.0001$) (Table 2).

Trust in the Georgia National HCV Elimination Program is not sufficiently high among women of reproductive age in Georgia. Effective educational campaigns are needed to improve trust to the Program for this targeted group.

Acknowledgements. The study was funded by the Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG) grant # 217998 and was also supported by the Fulbright Research Scholarship Program, Bureau of Educational and Cultural Affairs, United States Department of State with the cooperation of the Institute of International Education (IIE # PS00284872).

REFERENCES

1. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (1):S10-5.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3. Infectious Diseases Related to Travel. Hepatitis C. Available at: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c>.
3. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2): 41-46.
4. Vince A. Hepatitis B and C: natural course of disease. *Acta*

Med Croatica. 2005; 59(5):389-92.

5. Leone N, Rizzetto M. Natural history of Hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva GastroenterolDietol.* 2005; 51(1):31-46.
6. Papatheodoris G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Practices and Research Clinical Gastroenterology.* 2012; 26(4):371-380.
7. Colin W Shepard, Lyn Finelli, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
8. Henderson DK. Managing occupational risks for Hepatitis C transmission in the healthcare settings. *ClinMicrobiol Rev.* 2003; 16(3):546-568.
9. Reshetnikov OV, Khryanin AA, Teinina TR, et al. Hepatitis B and C seroprevalence in Novosibirsk, western Siberia. *Sex. Transm. Inf.* 2001; 77: 463.
10. Stvilia K, Tsertsvadze T, Sharvadze L, et al. Prevalence of hepatitis C, HIV, and risk behaviors for blood-borne infections: a population-based survey of the adult population of Tbilisi, Republic of Georgia. *J Urban Health.* 2006; 83(2):289-98.
11. Butsashvili M, Tsertsvadze T, McNutt L, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, syphilis and HIV in Georgian blood donors. *European Journal of Epidemiology.* 2002; 17:693-5.
12. Shapatava E, Nelson KE, Tsertsvadze T, del Rio C. Risk behaviors and HIV, hepatitis B, and hepatitis C seroprevalence among injection drug users in Georgia. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 82(1):S35-8.
13. Bio-behavioral surveillance survey among men who have sex with men in Tbilisi, Georgia. 2010. Study report. Available at: <http://new.tanadgomaweb.ge/upfiles/dftcontent/3/39.pdf>.
14. Butsashvili M, Kamkamidze G, Umikashvili L, et al. Knowledge of health care-associated infections among Georgian obstetricians and gynecologists. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4(5):329-33;
15. Butsashvili M, Kamkamidze G, Kajaia M, et al. Occupational exposure to body fluids among health care workers in Georgia. *Occup Med (Lond).* 2012 Dec; 62(8):620-6.
16. Bouscaillou J, Champagnat J, Luhmann N, et al. Hepatitis C among people who inject drugs in Tbilisi, Georgia: an urgent need for prevention and treatment. *Int J Drug Policy.* 2014; 25(5):871-8.
17. National Center for Disease Control and Public Health. Reproductive Health Survey, Georgia 2010. Available at: http://www.ncdc.gov/uploads/publications/angarishebi/GERHS_2010_%20Final%20Report%20%20ENGL.pdf.
18. National Center for Disease Control and Public Health. Reproductive Health Survey, Georgia 2005. Available at: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/8275>.
19. Bibi S, Dars S, Ashfaq S, AraQazi R, Akhund S. Seropreva-

lence and risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection in pregnant women attending public sector tertiary care hospital in Hyderabad Sindh. Pak J Med Sci. 2013 Apr;29(2):505-8.

20. Goyal LD, Kaur S, Jindal N, Kaur H. HCV and pregnancy: prevalence, risk factors, and pregnancy outcome in north Indian population: a case-control study. J ObstetGynaecol India. 2014 Oct;64(5):332-6.

21. El-Kamary SS, Hashem M, Saleh DA, Ehab M, Sharaf SA, El-Mougy F, Abdelsalam L, Jhaveri R, Aboulnasr A, El-Ghazaly H. Reliability of risk-based screening for hepatitis C virus infection among pregnant women in Egypt. J Infect. 2015 Jan 23. pii: S0163-4453(15)00030-4.

22. Mitruka K, Tsertsvadze T, Butsashvili M, et al. Launch of a Nationwide Hepatitis C Elimination Program--Georgia, April 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jul 24;64(28):753-7. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2015 Jul 31;64(29):806. PubMed PMID: 26203628.

SUMMARY

CONFIDENCE IN THE GEORGIA NATIONAL HCV ELIMINATION PROGRAM AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

^{1,2,3}Gamezardashvili A., ^{1,2,3}Butsashvili M., ^{1,2}Kajaia M., ^{1,2}Gulbiani L., ¹Abashidze G., ³Kapanadze M., ⁴McNutt L.A., ^{1,2,3,4}Kamkamidze G.

¹Health Research Union (HRU), Tbilisi, Georgia; ²Clinic Neo-Lab, Tbilisi, Georgia; ³University of Georgia, Tbilisi, Georgia; ⁴Institute for Health and the Environment; State University of New York, Albany, NY, USA

Georgia is among the countries with a very high prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection. The recent availability of highly effective, direct-acting antivirals (DAAs) capable of curing >90% of persons treated has made HCV elimination a possibility. All adult citizens infected with HCV are eligible to receive free DAAs through the Georgia National HCV Elimination Program (Program). From April 2015 to December 2018, 54,087 persons were enrolled in the Program throughout the country. However, more than 20,000 individuals are aware of their HCV antibody positive status but did not have HCV RNA testing, a necessary step to determine treatment needs. We hypothesized that a reason for hesitance to enroll in the Program may be a low level of trust of the Program.

A cross-sectional study was conducted in Tbilisi, the capital of Georgia. Reproductive aged women were randomly selected from three maternity care centers during prenatal care. The self-administered questionnaire included questions on socio-demographic information, knowledge about HCV infection and trust in the Program.

A total of 2185 women of reproductive age were enrolled in the study. The mean age was 28.5 (age range: 17-46) years. The majority of the study participants (76.4%) had a university degree. The vast majority of study participants (>95%) were married and 95.1% were Georgian ethnicity. Almost 90% of the participants were aware of their HCV infection status. Most women (85.3%) had heard of HCV elimination program in Georgia; 74.6% stated that they trust the Program. However, almost 10% of surveyed women stated they would refuse to get enrolled in the Program if their anti-HCV test result is positive. Trust in the Program was higher among women aged >25 years (80.7%)

compared to younger women (68.4%) ($p < 0.0001$). Level of education was also associated with trust to the program: more women with higher education level reported that they trust the Program (78.7%) compared to women with lower education level (68.5%) ($p < 0.0001$).

Trust in the Georgia National HCV Elimination Program is not sufficiently high among women of reproductive age in Georgia. Effective educational campaigns are needed to improve trust to the Program for this targeted group.

Keywords: HCV Elimination, reproductive aged women, knowledge, trust.

РЕЗЮМЕ

ДОВЕРИЕ К НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЕ ПО ЭЛИМИНАЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В ГРУЗИИ СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

^{1,2,3}Гамезардашвили А.Р., ^{1,2,3}Буцашвили М.Д., ^{1,2}Каджая М.Ш., ^{1,2}Гулбани Л.З., ¹Абашидзе Г.Л., ³Капанадзе М.Д., ⁴Макнатт Л.А., ^{1,2,3,4}Камкамидзе Г.К.

¹Научно-исследовательский союз здравоохранения; ²Клиника НеоЛаб; ³Университет Грузии; ⁴Институт здоровья и окружающей среды, Государственный университет Нью-Йорка, Ренселер, США

Грузия входит в число стран с высокой распространенностью вируса гепатита С (ВГС). Доступность высокоэффективных противовирусных препаратов прямого действия (ДАА), способных излечить >90% лиц, получавших такое лечение, сделала возможной элиминацию ВГС в стране. Все взрослые граждане, инфицированные ВГС, имеют право на получение бесплатных ДАА препаратов в рамках Национальной программы по элиминации ВГС в Грузии. С апреля 2015 г. по декабрь 2018 г. в Программе зарегистрировано 54 087 больных. Тем не менее, более 20 000 лиц знают о своем положительном статусе по антителам к ВГС, однако не прошли тестирование на РНК ВГС, что является обязательным для определения необходимости лечения. Предполагается, что причиной нерешительности по поводу участия в Программе является низкий уровень доверия.

Исследования проводились в Тбилиси. Женщины репродуктивного возраста случайным образом отобраны из трех родильных домов во время дородового ухода. Анкета для самостоятельного управления включала вопросы по социально-демографическим показателям, знаниях о ВГС-инфекции и доверии к Программе.

В исследование включены 2185 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст составил 28,5 лет (возрастной диапазон 17-46 лет). Большинство участников исследования (76,4%) имели высшее образование. Подавляющее большинство участников исследования (> 95%) состояли в браке, 95,1% являлись гражданками Грузии. Почти 90% участников знали о своем статусе инфекции ВГС. Большинство женщин (85,3%) слышали о программе элиминации ВГС в Грузии; 74,6% заявили, что доверяют программе. 10% опрошенных женщин заявили, что они откажутся участвовать в программе, если их тест на анти-ВГС антитела будет положительным. Показатель доверия к программе оказался выше среди женщин в возрасте старше 25 лет (80,7%) в сравнении с более молодыми женщинами (68,4%) ($p < 0,0001$). Доверие к программе связано также с уровнем образования: боль-

шинство женщин с более высоким уровнем образования проявляют доверие к программе (78,7%) в сравнении с женщинами с низким уровнем образования (68,5%) ($p < 0,0001$).

Доверие к Национальной программе элиминации ВГС в Грузии недостаточно высокое среди женщин репродуктивного возраста в Грузии. Для повышения доверия к Программе в этой целевой группе необходимо планировать и осуществлять эффективные образовательные кампании.

რეზიუმე

C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის მიმართ ნდობა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

^{1,2,3} ა. გამეზარდაშვილი, ^{1,2,3} მ. ბუჭაშვილი, ^{1,2} მ. ქაჯაია, ¹ ლ. გულბიანი, ¹ გ. აბაშიძე, ³ მ. კაპანაძე, ⁴ ლ. მაკანატი, ^{1,2,3,4} გ. კამკამიძე

¹ ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი; ² კლინიკა ნეო-ლაბი; ³ საქართველოს უნივერსიტეტი, ⁴ გარემოსა და ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, ნიუ-იორკის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ოლბანი, აშშ

საქართველო მიეკუთვნება C ჰეპატიტის მაღალი გავრცელების ქვეყნების ჯგუფს. მაღალეფექტური, პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული მედიკამენტებზე ხელმისაწვდომობამ -90%-ზე მეტ ნამკურნალებ ადამიანში შესაძლებელი გახადა C ჰეპატიტის ვირუსის ელიმინაცია. საქართველოს ყველა მოქალაქეს, რომელსაც აქვს C ჰეპატიტის ვირუსი, შეუძლია, მიიღოს პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული მედიკამენტები უფასოდ C ჰეპატიტის ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის ფარგლებში. 54,087 ადამიანი ჩაერთო პროგრამაში ქვეყნის მასშტაბით 2015 წ. აპრილიდან 2018 წ. დეკემბრის ჩათვლით. მიუხედავად იმისა, რომ 20,000 -ზე მეტმა ადამიანმა იცის საკუთარი HCV დადებითი სტატუსი, მათ არ ჩაუტარებიათ HCV RNA ტესტი, მკურნალობის საჭიროების

განსასაზღვრისათვის, რისი მიზეზიც შესაძლოა იყოს აღნიშნული პროგრამის მიმართ ნდობის ნაკლებობა. კვლევაში გამოყენებულია ჯვარედინ-სექციული კვლევის დიზაინი. კვლევა ჩატარდა ქალაქ თბილისის სამი სამშობიარო სახლში. საკვლევი სუბიექტების ჩართვა კვლევაში ხდებოდა პრენატალური ვიზიტის დროს, რანდომული შერჩევის პრინციპის გამოყენებით. თვითშეგებადი კითხვარი მოიცავდა ისეთ საკითხებს, როგორიც არის სოციო-დემოგრაფიული მონაცემები, C ჰეპატიტის ცოდნის დონე და ინფორმაცია HCV ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის შესახებ.

კვლევაში ჩართული ყო 2185 რეპროდუქციული ასაკის ქალი. საკვლევი სუბიექტების საშუალო ასაკმა შეადგინა 28.5 წელი (ასაკობრივი დიაპაზონი - 17-46 წელი). რესპოდენტების უმრავლესობას (76.4%) ქონდა ბაკალავრის ან/და მაგისტრის ხარისხი. საკვლევე პირთა (>95%) იყო დაქორწინებული და 95.1% იყო საქართველოს მოქალაქე. თითქმის 90% იცოდა საკუთარი HCV დაავადების სტატუსის შესახებ. ქალების უმეტესობას (85.3%) სმენია HCV ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის შესახებ, 74.6% აღნიშნა, რომ ენდობა პროგრამას. მიუხედავად ამისა, გამოკითხულ ქალთა თითქმის 10% აღნიშნავს, რომ ისინი უარს იტყობენ მკურნალობაში ჩართვაზე HCV დადებითი შედეგისას. პროგრამაზე ნდობა გაცილებით მაღალი იყო 25 წელზე მეტი ასაკის ქალებში (80.7%) 25 წელზე მაკლები ასაკის ქალებთან (68.4%) შედარებით ($p < 0,0001$). განათლების დონე ასოცირებული იყო პროგრამის ნდობაზე: ქალების უმეტესობა უმაღლესი განათლებით, აღნიშნავდა პროგრამისადმი ნდობას (78.7%) შედარებით დაბალი განათლების ქალებთან (68.5%) ($p < 0,0001$).

კვლევის შედეგად აღმოჩნდა, რომ HCV ელიმინაციის სახელმწიფო პროგრამის მიმართ ნდობა არ არის საკმარისად მაღალი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში საქართველოში. საჭიროა ჩატარდეს ეფექტური საგანმანათლებლო კამპანია სამიზნე პოპულაციაში, რათა გაუმჯობესდეს ნდობა პროგრამის მიმართ.

HEPATITIS B VACCINATION: KNOWLEDGE AND ATTITUDE AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN GEORGIA

^{1,2,3} Abzianidze T., ^{1,2,3} Butsashvili M., ^{1,2} Kajaia M., ^{1,2} Kochlamazashvili M., ³ Kipiani E., ⁴ McNutt L.A., ^{1,2,3,4} Kamkamidze G.

¹Health Research Union; ²Clinic Neo-Lab; ³University of Georgia;

⁴Institute for Health and the Environment; State University of New York, Albany, NY, USA

Hepatitis B is a viral infection that attacks the liver and can cause both acute and chronic disease. The virus is most commonly transmitted from mother to child during birth and delivery, as well as through contact with blood or other body fluids. In 2015, 257 million people were living with chronic hepatitis B infection (defined as hepatitis B surface antigen positive). In 2015, hepatitis B resulted in an estimated 887 000 deaths, mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma (i.e. primary liver cancer). As of 2016, 27 million people (10.5% of all people estimated to be living with hepatitis B) were aware of their infection, while 4.5 million (16.7%) of the people diagnosed were on

treatment [1]. The prevalence of hepatitis tends to be higher in developing nations, including countries in Eastern Europe and the former Soviet Union [2]. Among those with chronic infection, nearly 1 in 5 will develop end-stage liver diseases such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In fact, HCV infection is the leading chronic blood borne infection in the US and several other countries. Infection with HCV and HBV is primarily transmitted parenterally in adulthood by intravenous drug use (IDU), blood transfusion, or other health-care-related parenteral exposures; HCV is rarely transmitted through the placenta, breast-feeding, or sexual contact. In

developing countries, nosocomial exposures and the use of non-sterile needles may contribute to the high prevalence of HCV infection in the general population [3,4,5]. In Russia, prevalence rates of HBsAg and anti-HCV were higher in students at the medical university than other adults and blood donors [6].

Georgia is a country with high prevalence of hepatitis B. Based on a 2015 population serosurvey, the prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) is 2.9% and prevalence of anti-HBc is 25.5% in general population [7]. Hepatitis B vaccine has

been included in the national immunization schedule of Georgia only since 2002. Thus, most reproductive aged women were not vaccinated during young childhood.

Material and methods. Before enrollment, each study participant was provided with the information about the purpose, methods, procedures, risks and benefits of the study. Those individuals who agreed to participate in the survey were enrolled in the study. Prior to the start of the survey, the study protocol was approved by the Institutional Review Board of Health Research Union (IRB#00009520).

Table 1. Socio-demographic characteristics

Characteristics	N	%
Age (years)		
≤25	630	28.8
≥26	1379	63.1
Missing	176	8.1
Residence		
Urban	1919	87.8
Rural	256	11.7
Missing	10	0.5
Marital status		
Never Married	17	0.8
Married	2098	96.0
Divorced	17	0.8
Have Partner	49	2.2
Missing	4	0.2
Education level		
High school	292	13.4
Vocational education	223	10.1
University/college	1660	76.0
Missing	10	0.5
Employment status (currently working)		
Yes	1183	54.1
No	988	45.3
Missing	14	0.6
Monthly personal income (in GEL)		
≤1000	815	37.3
>1000	1079	49.4
Missing	291	13.3
Ethnicity		
Georgian	2077	95.1
Armenian	33	1.5
Azeri	35	1.6
Other	38	1.7
Missing	2	0.1
Insurance		
Public	1120	51.3
Private	760	34.8
Don't Have	286	13.1
Missing	19	0.9

Table 2. Knowledge and attitude about Hepatitis B

Characteristics	N	%
Have you ever heard about hepatitis B virus?		
Yes	1630	74.6
No	407	18.6
Missing	148	6.8
Have you ever been told by doctor or other healthcare provider that you had hepatitis B		
Yes	69	3.2
No	2040	93.4
Missing	76	3.5
Are there any medications available to treat hepatitis B?		
Yes	757	34.6
No	139	6.4
Don't Know	1210	55.4
Missing	79	3.6
Can hepatitis B be prevented?		
Yes	1018	46.6
No	46	2.1
Don't Know	1040	47.6
Missing	81	3.7
What can you do to prevent hepatitis B?		
Get vaccination	752	35.8
Use condoms	614	29.3
Avoid sharing needles and syringes	946	45.1
Wash hands thoroughly	256	12.2
Avoid using unsterile or used medical devices	933	44.5
None of the above	7	0.3
Other	838	40.0
Have you ever been vaccinated for hepatitis B infection		
Yes	213	9.7
No	1477	67.6
Don't Know	422	19.3
Missing	73	3.3

Cross-sectional study was conducted in the capital of Georgia, Tbilisi. Reproductive aged women were randomly selected and then recruited from three maternity care centers during prenatal care. The reason why we've choose maternity care centers was that In Georgia, it is estimated that 97% of all pregnant women planning to complete their pregnancy and have at least one prenatal care visit. Women were enrolled at their first prenatal visit. Pregnant women seeking prenatal care at the study centers were eligible for the study if they meet the following three criteria: 1) Fluent in either Georgian or Russian. The vast majority of women in the reproductive age range speak Georgian. Women of other ethnicities commonly speak Russian as a first or second language 2) 18 years of age or older. While teenagers are also at risk for these infections, the issues related to obtaining a parent's consent for research participation and the needs of the teen to focus on the unique issues of becoming a parent at such a young age preclude participation in this study. 3) Signed informed consent provided.

Data collection included a self-administered survey. The questionnaire was specifically developed for this study and, prior to administration, it was piloted with 19 women of reproductive age. The questionnaire was used to obtain detailed demographic and reproductive health information. The social-demographic characteristics included age, residence, marital status, education, employment, ethnicity, household's income and etc. Reproductive health information included pregnancy and delivery, history of blood transfusion and dental care, and finally, information related to knowledge and attitude about hepatitis C and B.

SPSS (IBM) version 23 was used for data management and statistical analysis with 95% confidence intervals.

Results and their discussion. A total of 2185 reproductive aged women were enrolled in the study. The response rate was 96%. The mean age was 28.5 (age range 18-46) years. Most (76.4%) had a bachelor and/or master's degree. The proportion of employed women was 54.1% with more than a third having a monthly personal income <=1000 Gel (about 300 USD). The distribution of respondents according to ethnicity was as fol-

Table 3 Association of age with Knowledge of Hepatitis B and vaccination status - куда

Demographic and occupational factors	N	Age group (<25)	Age group (≥ 26)	Bivariate Prevalence Ratio (PR) and 95% CI
Have you ever heard about hepatitis B virus?				
Yes	1517	423 (27.9)	1094 (72.1)	1
No	359	159 (44.3)	359 (55.7)	0.87 (0.70-1.08)
Hepatitis B virus can be prevented				
Yes	947	273 (28.8)	674 (71.2)	0.82 (0.67-0.99)
Don't know	989	327 (33.1)	662 (66.9)	1
Hepatitis B can be prevented by vaccination				
Yes	706	203 (28.8)	503 (71.2)	1
No	1225	394 (32.2)	831 (67.8)	0.85 (0.69-1.04)
Hepatitis B can be prevented by Condom use				
Yes	567	181 (31.9)	386 (68.1)	1
No	1364	416 (30.5)	948 (69.5)	0.69 (0.86-1.32)
Vaccinated				
Yes	203	43 (21.2)	160 (78.8)	1
No	1739	557 (32.0)	1182 (68.0)	0.57 (0.40-0.81)

lows: absolute majority 2079 was Georgian (95.1%), 33 Armenian (1.5%) and 35 Azeri (1.6%) and 38 other ethnicity (1.6%). The majority of women surveyed 2098 (96.2%) were married. 286 (13.2%) of respondents reported that they did not have any type of insurance (Table 1).

About 20.0% of respondents never heard about HBV. Very few (3.2%) knew they were infected with HBV (Table 2). We could not determine if women were chronically infected or were exposed and developed antibodies.

HBV knowledge was limited: 61.8% were not aware of available HBV treatment; 49.8% didn't know HBV infection could be prevented (35.8% named HBV vaccination, 29.3% named condom use). Only 10% of study participants reported being vaccinated for HBV. Awareness of HBV infection was higher among women over age 25 (72.1%) compared to women aged 25 years or less (27.9%) (P<0.0001). Among women who reported having an HBV infection, 40.6% did not name vaccine as a prevention method and 38.2% did not have information about availability of HBV treatment (P<0.05).

Based on our study results, knowledge about HBV infection and vaccination is very low among reproductive aged women in Georgia. Women's health centers can be a good place to reach reproductive aged women for counseling on HBV infection and promote vaccination against hepatitis B.

Acknowledgements. The study was funded by the Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG) grant # 217998 and was also supported by the Fulbright Research Scholarship Program, Bureau of Educational and Cultural Affairs, United States Department of State with the cooperation of the Institute of International Education (IIE # PS00284872).

REFERENCES

1. Global hepatitis report, 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277004/WHO-CDS-HIV-18.45-eng.pdf?ua=1>
2. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United

States. Clin Infect Dis. 2012; 55 (1):S10-5.

3. Papatheodoris G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. Best Practices and Research Clinical Gastroenterology. 2012; 26(4):371-380.
4. Colin W Shepard, Lyn Finelli, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005; 5: 558-67.
5. Henderson DK. Managing occupational risks for Hepatitis C transmission in the healthcare settings. ClinMicrobiol Rev. 2003; 16(3):546-568.
6. Reshetnikov OV, Khryanin AA, Teinina TR, et al. Hepatitis B and C seroprevalence in Novosibirsk, western Siberia. Sex. Transm. Inf. 2001; 77: 463
7. Ana Kasradze, Giorgi Kuchukhidze, Prevalence and risk factors for hepatitis B infection in the adult population of Georgia: a nationwide survey. Journal of Hepatology. 2017; 10.1016/S0168-8278(17)31324-7

SUMMARY

HEPATITIS B VACCINATION: KNOWLEDGE AND ATTITUDE AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN GEORGIA

^{1,2,3}Abzianidze T., ^{1,2,3}Butsashvili M., ^{1,2}Kajaia M., ^{1,2}Kochlamazashvili M., ³Kipiani E., ⁴McNutt L.A., ^{1,2,3,4}Kamkamidze G.

¹Health Research Union; ²Clinic Neo-Lab; ³University of Georgia; ⁴Institute for Health and the Environment; State University of New York, Albany, NY, USA

Georgia is a country with high prevalence of hepatitis B. Based on a 2015 population serosurvey, the prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) is 2.9% and prevalence of anti-HBc is 25.5% in general population. Hepatitis B vaccine has been included in the national immunization schedule of Georgia only since 2002. Thus, most reproductive aged women were not vaccinated during young childhood.

Cross-sectional study was conducted in the capital of Georgia, Tbilisi. Reproductive aged women were randomly selected and then recruited from three maternity care centers during prenatal care. The self-administered questionnaire included questions on socio-demographic information, hepatitis B vaccination status and awareness of HBV infection status. A total of 2185 reproductive aged women were enrolled in the study. The mean age was 28.5 (age range 17-46) years. Most (76.4%) had a bachelor and/or master's degree. 20.0% of respondents never heard about HBV. Very few (3.3%) knew they were infected with HBV. We could not determine if women were chronically infected or were exposed and developed antibodies.

HBV knowledge was limited: 57.5% were not aware of available HBV treatment; 51.6% didn't know HBV infection could be prevented (35.8% named HBV vaccination, 29.3% named condom use). Only 10% of study participants reported being vaccinated for HBV. Awareness of HBV infection was higher among women over age 25 (72.1%) compared to women aged 25 years or less (27.9%) ($P < 0.0001$). Among women who reported having an HBV infection, 40.6% did not name vaccine as a prevention method and 38.2% did not have information about availability of HBV treatment ($P < 0.05$).

Based on our study results, knowledge about HBV infection and vaccination is very low among reproductive aged women in Georgia. Women's health centers can be a good place to reach reproductive aged women for counseling on HBV infection and promote vaccination against hepatitis B.

Keywords: Hepatitis B virus, vaccination, knowledge, attitude, reproductive aged women.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ И ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА Б: ЗНАНИЯ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В ГРУЗИИ

^{1,2,3}Абзанидзе Т.Р., ^{1,2,3}Буцашвили М.Д., ^{1,2}Каджания М.Ш., ^{1,2}Кочламазашвили М.Г., ³Кипиани Е.С., ⁴Макнатт Л.А., ^{1,2,3,4}Камкамидзе Г.К.

¹Научно-исследовательский союз здравоохранения, ²Клиника «НеоЛаб», ³Университет Грузии, ⁴Институт здоровья и окружающей среды, Государственный Университет Нью-Йорка, Ренселер, США

По данным серологического обследования населения 2015 г. распространенность поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) составляет 2.9%, распространенность анти-НВс антител в общей популяции - 25.5%. Вакцина против гепатита В включена в национальный график иммунизации Грузии с 2002 г. Таким образом, большинство женщин репродуктивного возраста не вакцинированы в раннем детстве.

Исследование проведено в столице Грузии Тбилиси. Женщины репродуктивного возраста случайным образом выбраны из трех родильных домов во время дородового ухода. Анкета включала вопросы о социально-демографической информации, статусе вакцинации и осведомленности об инфекции вирусом гепатита В.

В исследование включено 2185 женщин репродуктивного возраста, средний возраст - 28.5 (возрастной интервал 17-46 лет). Большинство женщин (76.4%) имели степень бакалав-

ра и/или магистра. 20.0% респондентов никогда не слышали об инфекции вирусом гепатита В. Очень немногие (3.3%) знали, что они были инфицированы в прошлом вирусом гепатита В.

Уровень знаний о гепатите В был ограниченным: 57.5% не знали о доступном лечении этой инфекции; 51.6% не знали, что инфекцию гепатита В можно предотвратить (35.8% назвали вакцинацию против инфекции гепатита В, 29.3% назвали использование презервативов как превентивные мероприятия). Только 10% участников исследования сообщили о наличии у них истории вакцинации против гепатита В. Показатели осведомленности об инфекции гепатита В были выше среди женщин старше 25 лет (72.1%) в сравнении с женщинами в возрасте менее 25 лет (27.9%) ($P < 0.0001$). Среди женщин, которые сообщили о наличии инфекции гепатита В, 40.6% не назвали вакцину в качестве метода профилактики, а 38.2% не имели информации о доступности лечения гепатита В ($P < 0.05$).

На основании результатов проведенного исследования выявлено, что знания об инфекции гепатита В и вакцинации против этой инфекции весьма низкие среди женщин репродуктивного возраста в Грузии. Женские медицинские центры могут стать местом для эффективного общения с женщинами репродуктивного возраста с целью консультирования по поводу этой инфекции и пропаганды вакцинации против гепатита В.

რეზიუმე

В ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინაციისა და B ჰეპატიტის ინფექციის შესახებ ცოდნის დონე და დამოკიდებულება საქართველოში მცხოვრებ რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

^{1,2,3}თ.აბზანიძე, ^{1,2,3}მ.ბუჭაშვილი, ^{1,2}მ.კაჯანია, ^{1,2,3}მ.კოჭლამაზაშვილი, ³ე.კიპიანი, ⁴ლ. მაკნატტი, ^{1,2,3,4}გ. კამკამიძე

¹ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი; ²კლინიკა ნეო-ლაბი; ³საქართველოს უნივერსიტეტი; ⁴გარემოსა და ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, ნიუ-იორკის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ოლბანი, აშშ

2015 წ. ჩატარებული პოპულაციური კვლევის მონაცემების მიხედვით, B ჰეპატიტის ზედაპირული ანტიგენის (HBsAg) პრევალენტობა შეადგენდა 2.9%-ს, ხოლო B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ანტიბიწების (ანტი-НВс) 25.5%-ს გენერალურ პოპულაციაში. B ჰეპატიტის საწინააღმდეგო ვაქცინა იმუნიზაციის ეროვნულ კალენდარს დაემატა მხოლოდ 2002 წლიდან, აქედან გამომდინარე, რეპროდუქციული ასაკის ქალების უმრავლესობას ვაქცინაცია ბავშობაში არ ჩატარებია.

კვლევაში გამოყენებულია ჯვარედინ-სექციული კვლევის დიზაინი. კვლევა ჩატარდა ქ. თბილისის სამი სამშობიარო სახლში. საკვლევი სუბიექტების ჩართვა კვლევაში ხდებოდა პრენატალური ვიზიტის დროს, რანდომული შერჩევის პრინციპის გამოყენებით. თვითშეესებადი კითხვარი მოიცავდა ისეთ საკითხებს, როგორცაა სოციო-დემოგრაფიული მონაცემები, B ჰეპატიტის შესახებ ცოდნის დონე და ინფორმაცია ვაქცინაციის სტატუსის შესახებ. კვლევაში ჩართული იყო 2185 რეპროდუქციული ასაკის ქალი. ქალების საშუალო ასაკი იყო 28.5 წ. (ასაკობრივი დიაპაზონი - 17-46 წელი). რესპოდენტების უმრავლესობას (76.4%)

ქონდა ბაკალავრის ან/და მაგისტრის ხარისხი. გამოკითხული ქალების 20.0%-ს არასოდეს სმენია B ჰეპატიტის ვირუსის შესახებ. მხოლოდ 3.3%-მა აღნიშნა, რომ ისინი არიან B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულები. კვლევის ფარგლებში არ ჩატარებულა გამოკვლევა, რის საშუალებითაც შეიძლება B ჰეპატიტის ვირუსით ინფიცირებულების ან ქრონიკული ინფექციის დადგენა.

B ჰეპატიტის ვირუსის შესახებ ცოდნის დონე გამოკითხულ ქალებში იყო საკმაოდ დაბალი: 57.5%-ს არ ქონდა რაიმე სახის ინფორმაცია B ჰეპატიტის მკურნალობის არსებობის შესახებ. 51.6%-მა არ იცოდა, რომ შესაძლებელია B ჰეპატიტის ინფექციის თავიდან

აცილება (35.8%-მა დაასახელა ვაქცინაცია, როგორც პრევენციის გზა, ხოლო 29.3% - კონდომის გამოყენება ინფექციის გადაცემის თავდაცვის საშუალებათ) და მხოლოდ 10.0%-მა აღნიშნა, რომ არის ვაქცინირებული B ჰეპატიტის ვირუსის საწინააღმდეგო ვაქცინით. ცოდნის დონე უფრო მაღალი (76.1%) აღმოჩნდა 25 წელზე მეტი ასაკის რესპოდენტებში, შედარებით 25 წლის და ნაკლები ასაკის ქალებთან (27.9%) ($P<0.0001$). B ჰეპატიტით დაავადებულ ქალებს შორის 40.6%-მა ვერ დაასახელა ვაქცინაცია, როგორც პრევენციის საშუალება, ხოლო 38.2%-ს არ აქვს ინფორმაცია B ჰეპატიტის მკურნალობის შესახებ ($P<0.05$).

DENTAL CLINICS: A RESERVOIR FOR HEPATITIS C VIRUS

^{1,2}Kochlamazashvili M., ^{1,2,3,4}Kamkamidze G., ^{1,2,3}Butsashvili M., ^{1,2}Zarandia M., ^{1,2}Chubinishvili O., ⁴McNutt LA.

¹Health Research Union; ²Clinic NeoLab; ³University of Georgia;

⁴Institute for Health and the Environment, State University of New York, Rensselaer, USA

An estimated 71 million people are currently infected with hepatitis C virus (HCV), the leading cause of hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, liver failure and associated deaths in the world [1]. Nosocomial transmission of HCV is well established in low to high income countries, [2] however the role of dental care in HCV transmission has been particularly difficult to quantify. Most studies of nosocomial risk factors for HCV infection include prevalent cases (anti-HCV positive) among adults, with almost universal exposure to dentistry; unfortunately many such study designs are insufficient to accurately quantify risk [3].

Studies focused on children have the advantage of limited encounters with dentistry and the medical care system, and limited or no engagement in risk behaviors (e.g., illegal injecting drug use). Such dental care studies are only feasible to conduct in very high prevalence countries. In the high prevalence countries of Egypt and Mongolia, studies of children have identified dental care as a risk factor for HCV [4,5]. Studies of young adults also provide some evidence of dental care being associated with increased prevalence of HCV [3]. Relatively few studies have focused on dental care workers; two studies have found greater risk of anti-HCV compared to the general population while other studies were equivocal [6-9].

Environmental studies have established that incidental contamination of dental equipment can occur during treatment of HCV-positive patients [10,11], and that viable HCV RNA can remain infectious as long as 6 weeks after deposit on a surface [12]. Thus, imperfect disinfection of equipment and contamination of the patient care areas may provide an opportunity for nosocomial transmission. The largely asymptomatic infections can go undetected for years making it difficult or impossible to link infection with the exposure site during trace-back studies.

Maintaining a sterile environment is difficult, especially in low and middle-income countries where insufficient resources may lead to the reuse of single-use equipment, insufficient training on infection control, and limited structural oversight allowing individual clinics to operate without accountability [13]. In countries with a moderate or high prevalence of HCV, the po-

tential for transmission exists when breaks in infection control measures occur, but are unlikely to be detected and documented.

Georgia, a former Soviet Republic of approximately 3.7 million people, is a country with high HCV prevalence embarking on a national HCV elimination project. The multifaceted elimination project, developed with support from the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), is designed to determine if HCV can be eliminated through treatment of infected persons and prevention measures. A 2015 population-based study estimated anti-HCV prevalence of 7.7% and HCV RNA of 5.4% [14].

The purpose of this study was to estimate the anti-HCV prevalence among dental workers and assess the potential for HCV transmission during dental care by determining if HCV RNA could be detected on dental equipment and surfaces in dental clinics.

Material and methods. A convenience sample of 13 private and governmental dental offices in three large Georgian cities; Tbilisi (the capital city), Batumi (Western Georgia) and Rustavi (Eastern Georgia); were recruited for the study. Dental health care workers (DHCWs) including dentists, dental residents, nurses were invited to participate. After informed consent was obtained, the DHCWs were asked to provide a blood sample to test for bloodborne viruses (e.g., HCV) and complete a questionnaire that included questions on risk behaviors. To preserve confidentiality, a study ID number was used to link participant questionnaire responses and test results. Study participants who consented to tests for bloodborne viruses received their test results in a sealed envelope hand delivered by research staff. All DHCWs with positive blood tests were referred to an infectious diseases specialist for counseling and treatment. The study was approved by the institutional review boards of the Health Research Union (HRU) in Tbilisi, and the State University of New York (SUNY) Downstate Medical Center.

Venous blood (3 ml) was drawn from consenting DHCWs. Collected blood samples were transported to the Health Research Union laboratory for further screening and analyses. This

Table. Dental Health Care workers (DHCWs) demographic characteristics and HCV status

Characteristic	Total		anti- HCV+		p value
	N	%	N	%	
Gender					
Male	27	13.8	4	14.8	<0.05
Female	169	86.2	5	3.0	
Age					
≤ 20	2	1.1	0	0.0	0.62
21-30	78	42.2	2	2.6	
31-40	62	33.5	4	6.5	
≥41	43	23.2	3	7.0	
Residence					
Tbilisi	135	68.9	5	3.7	0.24
Rustavi	33	16.8	1	3.0	
Batumi	28	14.3	3	10.7	
Type of Practice					
Private	163	85.8	7	4.3	0.48
Governmental	27	14.2	2	7.4	
Year of Graduation					
≤1999	46	26.0	5	10.9	0.038
>2000	131	74.0	4	3.1	

report focuses on HCV. To determine the prevalence of HCV, serum screening was conducted by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

Data management and analysis were conducted using SPSS v.20.0. Bivariate analyses to assess the association between anti-HCV status and risk behaviors were conducted using Fisher's Exact Test or the generalized hypergeometric distribution.

A second convenience sample of dental clinics in Tbilisi, all well respected by the dental community, were approached and asked to participate in a study of HCV risk related to dental care. Potential participants were told that equipment and surfaces would be swabbed. To protect participating clinics, they were informed that all environmental samples would be collected anonymously with minimal information attached.

Swab samples were collected from multiple areas and categorized into three groups: (1) general area (i.e., dental unit light handles, light curing devices, dental radiograph equipment, telephones, drawer and drawer handles, computer keyboards and terminals), (2) dental instruments, and (3) dental suction unit (i.e., single-use tip and top 3 cm of aspiration cord).

Upon collection, samples were rinsed in sterile water. The rinse water collected from each of the three sample categories, from each dental clinic, was stored separately. Collected environmental samples, tagged with an arbitrary number to blind laboratory staff, were transported to the laboratory of the Health Research Union in compliance with accepted laboratory standards to ensure the preservation of the specimen.

The environment swabs were tested for the presence of HCV RNA. A real-time polymerase chain reaction (qPCR, Sacace, Italy) was performed to detect viral genetic material.

Results and their discussion. Among the 244 DHCWs invited to participate in the study, 196 (80.3%) enrolled including 115 doctors, 49 nurses and 32 dental residents. Similar to the overall distribution in Georgia, most study participants were female (86.2%). The seroprevalence of anti-HCV antibodies

among DHCWs was 4%. (Table) Due to the small number of cases (n=9) there was insufficient data to carefully assess seroprevalence status and risk behaviors. Overall, reporting of use of personal protective equipment (PPE) was high and reporting of risk behaviors, both occupational and personal, were infrequent.

Of the 46 private dental clinics invited to participate, 37 (80.4%) dental clinics agreed to allow the environmental study. Overall, 23 (62.2%) clinics had HCV RNA detected in at least one location. The most frequently contaminated location was the suction unit with HCV RNA retrieved from 14 (37.8%) clinics, followed by contaminated samples from the general dental room in 9 (24.3%) clinics, and dental instruments in 4 (10.8%) of the clinics studied.

This study found HCV RNA was detectable in about two-thirds of dental clinic rooms which were cleaned and prepared for the next patient. Given that HCV RNA can be viable for up to six weeks, it is very likely that the opportunity for transmission exists. Dental care has optimal conditions for transmission of HCV. On a typical day, multiple patients are treated in succession with equipment exposed to blood and saliva. Without fastidious attention to infection control procedures, patients may be exposed to contaminated equipment and nosocomial transmission can occur.

Suction devices were the predominant location for HCV RNA detection. These units are designed to remove water, saliva, blood and dental debris through the use of two tubes, typically one high velocity tube and a low velocity tube that is placed in the patient's mouth. The tips of these devices are single-use items, however reuse is common in low- and middle-income countries [13]. We sampled only from the tip and the top three cm of the aspiration cord in which the tip is inserted. If the patient closes his or her mouth on the suction tube, it can create a change in pressure resulting in back flow from the suction unit. The back flow could potentially force viable organisms into the mouth [15].

The anti-HCV prevalence among DHCWs (4%) was lower than in the general population (7.7%) [14]. Prior research in relatively low HCV prevalence countries has found that DHCWs are at higher or similar risk of infection compared to the general population [9]. The most likely reason for DHCWs having lower seroprevalence in this study is DHCWs refusing to participate in the study if they already knew they were HCV-positive. While we selected well-respected dental practices for the study and DHCWs reported using high levels of precautions, we suspect that precautions were overestimated as has been repeatedly documented in medical health care settings where workers are observed [16].

While the literature on nosocomial risks in dental care is scant, evidence is growing that dental care may be an important reservoir for HCV transmission. First, previous research in children has shown dental care to be a risk factor for HCV infection [4,5]. Second, this study has found that contamination of suction units in particular may provide an important reservoir and vehicle for HCV transmission. Third, a pattern of modestly increasing HCV prevalence by age is thought to be associated with continuing transmission in medical care [17]. In Georgia, the HCV prevalence pattern in women rises modestly with age [personal communication of unpublished data, Georgia's National Centers for Disease Control]. Most of the literature has focused on unsafe injections as the cause of this HCV prevalence pattern. We hypothesize that dental care, in addition to unsafe injections and other contamination in medical care, contributes to HCV transmission and also is driving the increasing prevalence rates associated with aging. Fourth, when our results were presented at a national clinical meeting, they resonated with the 180 dentists and medical professionals present. Widespread lapses in infection control practices were anecdotally acknowledged in open conversation following presentation of these results.

This study was difficult to conduct given the potential risk of clinics being identified as contaminated. Thus, limited information was obtained for the samples and no sample was marked with clinic identification. We chose to sample higher quality clinics and did not want the study to result in patients being moved to dental clinics thought to be lower in quality. Additionally, testing the samples for HCV viability was not feasible with the funding available. The distribution of HCV RNA found suggests most was viable. Suction unit cords are not known to be disinfected between patients and single use tips often are reused after simple washing in many clinics. Dental equipment is often, but not always autoclaved, thus the less frequent identification of HCV RNA on these tools is consistent with known practices. After these findings were presented to the Georgia Ministry of Labor, Health, and Social Affairs, infection control regulations for dental clinics were strengthened and enforcement activities increased.

While research studies are urgently needed to quantify the risk and inform the development of strategic interventions, they remain exceptionally difficult to conduct. Clearly, practical interventions are needed that can be effectively integrated and maintained in typical dental care delivery in low- and middle-income countries. In addition, to improve education and increased awareness, cost-effective methods to minimize risk must be developed and deployed given the resource constraints that exist.

Acknowledgments. This research was supported by the New York State International Training and Research Program

(Grant 2D43TW000233), NIH–Fogarty International Center and National Institute on Drug Abuse. The collaborative work on the paper was supported by the Fulbright Research Scholarship Program, Bureau of Educational and Cultural Affairs, United States Department of State with the cooperation of the Institute of International Education (IIE # PS00284872). This paper benefited from the thoughtful editorial contributions of Allison Krug, MPH.

REFERENCES

1. Global Hepatitis Report. 2017, World Health Organization: Geneva.
2. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005. 5(9): p. 558-67.
3. Mahboobi, N., et al., Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral infection. A review of the recent literature. *J Gastrointest Liver Dis*, 2013. 22(1): p. 79-86.
4. Davaalkham, D., et al., Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection in Mongolian children: Findings from a nationwide survey. *J Med Virol*, 2006. 78(4): p. 466-72.
5. Barakat, S.H. and N. El-Bashir, Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: prevalence and risk factors. *J Viral Hepat*, 2011. 18(11): p. 779-84.
6. Klein, R.S., et al., Occupational risk for hepatitis C virus infection among New York City dentists. *Lancet*, 1991. 338(8782-8783): p. 1539-42.
7. Takahama, A.J., et al., Hepatitis C: incidence and knowledge among Brazilian dentists. *Community Dent Health*, 2005. 22(3): 84-7.
8. Sermoneta-Gertel, S., et al., Hepatitis c virus infection in employees of a large university hospital in Israel. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001. 22(12): p. 754-61.
9. Westermann, C., et al., The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2015. 72(12): p. 880-8.
10. Piazza, M., et al., Detection of hepatitis C virus-RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. *J Med Virol*, 1995. 45(1): p. 40-2.
11. Hashish, M.H., et al., Screening for the hepatitis C virus in some dental clinics in Alexandria, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*, 2012. 87(5-6): p. 109-15.
12. Paintsil, E., et al., Hepatitis C virus maintains infectivity for weeks after drying on inanimate surfaces at room temperature: implications for risks of transmission. *J Infect Dis*, 2014. 209(8): p. 1205-11.
13. Oosthuysen, J., E. Potgieter, and A. Fossey, Compliance with infection prevention and control in oral health-care facilities: a global perspective. *Int Dent J*, 2014. 64(6): p. 297-311.
14. Gvinjilia, L., et al., National Progress Toward Hepatitis C Elimination - Georgia, 2015-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016. 65(41): p. 1132-1135.
15. Mann, G.L., T.L. Campbell, and J.J. Crawford, Backflow in low-volume suction lines: the impact of pressure changes. *J Am Dent Assoc*, 1996. 127(5): p. 611-5.
16. Contzen, N., S. De Pasquale, and H.J. Mosler, Over-Reporting in Handwashing Self-Reports: Potential Explanatory Factors and Alternative Measurements. *PLoS One*, 2015. 10(8): e0136445.
17. Wasley, A. and M.J. Alter, Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*, 2000. 20(1): p. 1-16.

SUMMARY

DENTAL CLINICS: A RESERVOIR FOR HEPATITIS C VIRUS

^{1,2}Kochlamazashvili M., ^{1,2,3,4}Kamkamidze G.,
^{1,2,3}Butsashvili M., ^{1,2}Zarandia M., ^{1,2}Chubinshvili O.,
⁴McNutt L.A.

¹Health Research Union; ²Clinic NeoLab; ³University of Georgia; ⁴Institute for Health and the Environment, State University of New York, Rensselaer, USA

Nosocomial transmission of hepatitis C virus (HCV) is well established, however the role of dental care in HCV transmission has been speculated but particularly difficult to quantify. This study investigated the potential for nosocomial transmission of HCV in dental clinics in a high HCV prevalence, middle-income country.

Dental health care workers (DHCWs) in 13 clinics in 3 cities were invited to participate. After informed consent was obtained, the DHCWs were asked to provide a blood sample to test for anti-HCV and complete a questionnaire that included questions on risk behaviors. A second sample of dental clinics was recruited to conduct environmental testing for HCV RNA. Among the 244 DHCWs invited to participate in the study, 196 (80.3%) enrolled including 115 doctors, 49 nurses and 32 dental residents. The seroprevalence of anti-HCV among DHCWs was 4%. Of the 46 private dental clinics invited to participate, 37 (80.4%) dental clinics agreed to allow the environmental study. Overall, 23 (62.2%) clinics had HCV RNA detected in at least one location. The most frequently contaminated location was the suction unit with HCV RNA retrieved from 14 (37.8%) clinics, followed by contaminated samples from the general dental room in 9 (24.3%) clinics.

Given that HCV RNA can be viable for up to six weeks, without fastidious attention to infection control procedures, patients may be exposed to contaminated dental equipment and nosocomial transmission can occur.

Keywords: hepatitis C virus, nosocomial, transmission, dental clinic, risk factor, health care workers, environment.

РЕЗЮМЕ

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ: РЕЗЕРВУАР ГЕПАТИТА С

^{1,2}Кочламазашвили М.Г., ^{1,2,3,4} Камкамидзе Г.К.,
^{1,2,3}Буцашвили М.Д., ^{1,2}Зарандия М.Г.,
^{1,2}Чубиншвили О.А., ⁴Макнатт Л.А.,

¹Научно-исследовательский союз здравоохранения; ²Клиника НеоЛаб; ³Университет Грузии; ⁴Государственный университет Нью-Йорка, Институт здоровья и окружающей среды, Ренсселер, США

Несмотря на то, что путь внутрибольничной передачи вируса гепатита С (ВГС) хорошо изучен, в большинстве случаев трудно эпидемиологически доказать этот путь передачи вируса и стоматологическое лечение остается потенциальным источником передачи ВГС. Целью данного исследования явилось определение возможных путей внутрибольничной передачи вируса гепатита С в стоматологических клиниках Грузии.

К участию в исследовании приглашен медицинский персонал 13 стоматологических учреждений из 3 крупных городов Грузии. После получения предварительного согласия на проведение исследований, стоматологам предложено сдать анализ крови для тестирования на антитела вируса гепатита С и заполнить анкету с вопросами о риске, связанном с выполнением профессиональных обязанностей. Вторым этапом исследований стал сбор проб с различных поверхностей в кабинетах стоматологических учреждений. Сбор проб проводился для выявления РНК вируса гепатита С.

В исследовании приняли участие 196 (80,3%) респондентов, среди них 115 врачей, 49 медсестер и 32 резидента. Серопревалентность вируса гепатита С среди обследованных стоматологов составила 4%.

Из 46 частных стоматологических учреждений, приглашенных для участия в данном исследовании, на участие согласились руководители только 37 (80,4%) клиник. Исследование выявило, что в 23 (62,2%) клиниках РНК вируса гепатита С были обнаружены как минимум в одном месте. В 14 (37,8%) клиниках наиболее часто зараженным участком являлся слюноотсос, а в 9 (24,3%) учреждениях РНК вируса гепатита С обнаружены на различных поверхностях стоматологической аппаратуры.

Принимая во внимание тот факт, что жизнестойкость РНК ВГС в окружающей среде достигает шести недель, необходимо проводить соответствующую тщательную обработку медицинского оборудования стоматологического кабинета для предотвращения внутрибольничной передачи вируса гепатита С.

რეზიუმე

სტომატოლოგიური დაწესებულებები: C ჰეპატიტის რეზერვუარი

^{1,2}მ.კოჭლამაზაშვილი, ^{1,2,3,4}გ.კამკამიძე, ^{1,2,3}მ.ბუცაშვილი,
^{1,2}მ.ზარანდია, ^{1,2}ო.ჩუბინიშვილი, ⁴ლ.მაკნატო

¹ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი; ²კლინიკა ნეოლაბი; ³საქართველოს უნივერსიტეტი; ⁴ნიუ-იორკის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობისა და გარემოს ინსტიტუტი, რენსელერი, აშშ

C ჰეპატიტის ვირუსის (HCV) ნოზოკომიური გადაცემის გზა კარგად არის შესწავლილი და სტომატოლოგიური მომსახურება მოიაზრება C ჰეპატიტის ვირუსის გადაცემის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან წყაროდ, ამავდროულად, განსაკუთრებულ სირთულეს წარმოადგენს ინფექციის ასეთი გზით გადაცემის ზუსტი იდენტიფიცირება. კვლევა მიზნად ისახავდა საქართველოს სტომატოლოგიურ დაწესებულებებში C ჰეპატიტის ვირუსის შესაძლო ნოზოკომიური გადაცემის გზების შესწავლას.

კვლევაში მონაწილეობის მისაღებად ჩართული იყო 3 დიდ ქალაქში არსებული 13 სტომატოლოგიურ დაწესებულებაში დასაქმებული სამედიცინო პერსონალი. მოპოვებულია ინფორმირებული თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე. სტომატოლოგებს შესთავაზეს ჰეპატიტი C ვირუსის ანტისხეულების გამოსავლენად სისხლის აღება და კითხვარის შევსება, რომელიც მოიცავდა სარისკო ქცევასთან დაკავშირებულ კითხვებს. შერჩეული იყო სტომატოლოგიური დაწესებულებები, სადაც ჩატადა გარემო ზედაპირებიდან ნიმუშების

ადემა C ჰეპატიტის ვირუსის რნმ-ის გამოსაველენად. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 196 (80.3%) სტომატოლოგმა, მათ შორის 115 იყო ექიმი, 49 - ექთანი და 32 - რეზიდენტი. სტომატოლოგებს შორის C ჰეპატიტის სეროპრევალენტობის მაჩვენებელია 4% შეადგინა. გარემოს კვლევაში მონაწილეობის მისაღებად შეთავაზება დაეგზავნა 46 კერძო სტომატოლოგიურ კლინიკას, მათგან კვლევაში მონაწილეობაზე თანხმობა განაცხადა 37 (80.4%) სტომატოლოგიური დაწესებულებების ხელმძღვანელმა. კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ 23 (62.2%) კლინიკაში მინიმუმ ერთი ადგილზე მაინც მოხდა C ჰეპატიტის ვირუსის რნმ-ის

დეტექცია. 14 (37.8%) კლინიკაში ყველაზე ხშირად დაბინძურებული ადგილს წარმოადგენდა ნერწყვამწოვი, 9 (24.3%) სტომატოლოგიურ კლინიკაში კი სტომატოლოგიური ოთახის ზედაპირებიდან აღებულ მასალაში აღმოჩენდა C ჰეპატიტის ვირუსის რნმ.

იმის გათვალისწინებით, რომ HCV RNA სიცოცხლის ხანგრძლივობა გარემოში შეადგენს ექვს კვირას, ინფექციის კონტროლის პროცედურებზე ყურადღების გამახვილების გარეშე, შესაძლებელია პაციენტების ინფიცირება დაბინძურებული სტომატოლოგიური ინსტრუმენტებით და C ჰეპატიტის ვირუსის ნოზოკომიური გადაცემა.

PECULIARITIES OF NUTRITION AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

¹Phagava H., ¹Mikaberidze A., ²Tavazde O., ³Pagava K.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Epidemiology and Biostatistics; ²Department of Anatomy; ³Department of Child and Adolescent Medicine, Georgia

Nutrition plays a very big role in daily functioning of the organism [31]. The World Health Organization considers unhealthy diet as a risk of developing chronic diseases [10,16]. Correct nutrition along with regular physical activity and healthy habits promotes quality of life and prevents development of many diseases [11,12,25]. Unhealthy diet is preventable but in order to start acting it is necessary to assess the current situation [18,19]. Students find themselves in the transitional period when their adult habits are being formed at the first attempts of independent living. It is the time associated with risky behaviour and unhealthy lifestyle [6,11,17,22,23]. Transition to student life often worsens the young adults' dietary habits as this is the time when they are most exposed to stress, lack of time, inactivity, poor diet [6,19,28]. Frequently they move from the parents' house and start independent life, sometimes facing "emotional challenges and socioeconomic concerns" [13,15]. Bad habits acquired at this period of time frequently persist in the adult life as well [25]. There is limited information on dietary habits among medical students [1] and health care professionals [2]. Practicing correct health-related behaviour in medical professionals beneficially affects the lifestyle of their patients [2]. Thus, it is extremely important for the health professionals to be engaged in healthy behaviour, especially follow a healthy diet. Because of the above-stated it is important to study the nutritional habits of the medical professionals and especially medical students [2].

Aim of this study was to study nutritional habits of the medical students.

Material and methods. *Questionnaire development.* Literature search and analysis of the similar studies was performed [9,16,24,27,30,31]. Based on them potential questions were determined. The questionnaire was developed in English and Georgian. They are identical and contain 73 questions: 6 demographics, 6 related behaviour, 61 nutrition-related behaviour and food frequency list. The questionnaires were approved by the Department of Epidemiology and Biostatistics.

Sampling frame consisted of students of the 1st and 4th years of the Tbilisi State Medical University. Random cluster sampling

was used with confidence interval/margin of error 10 and confidence level 95%. Total number of participants was 427: 35.13% from the International Faculty of Medicine (eng) (1st year n=79, 4th year n=71), 39.58% from the Faculty of Medicine (med) (1st year n=78, 4th year n=91), and 25.3% from the Faculty of Public Health (ph) (1st year n=59, 4th year n=49). Mean age 20.6 (sd=1.9); 34.4% male (n=147) and 65.6% female (n=280).

Cross-sectional study was performed. The survey was anonymous and self-administered. The survey was done in groups and before starting, the respondents were informed of the aim of the study and explained its significance. Each questionnaire had an introductory paragraph which contained instruction on how to fill the questionnaire, note that this was voluntary and expression of gratitude for the spent time. Principles of Declaration of Helsinki were observed.

The electronic replica of the questionnaire was prepared in Epidata 3.1. It gave the possibility to use the checks option to introduce the data entry error control. The questionnaires were given a unique number. After manual check all questionnaires were entered into Epidata and then exported to Stata 14.0. Data analysis was done in Stata 14.0. Descriptive statistics was used to generate frequencies, percentages and proportions. Where relevant, the Chi-square test was used to determine any statistical significance.

Results and their discussion. Mean BMI of the respondents based on their self-reported weight and height was 25.39 (no significant difference by gender; mean BMI by faculty: eng1 32.53; eng4 27.77; med1 24.74; med4 22.31; ph1 21.75; ph4 21.63).

The majority of the students eat 3-4 meals per day (weekdays 57.61%, weekends 60.89%; there is a statistically significant difference by faculties on weekends). The majority have hot meals several times a day or once daily (weekdays 53.40%, weekends 60.89%). There was no significant difference by gender, but by faculty – greater percentage of foreign students were taking hot meals several times a day in comparison with their Georgian peers (p=0.001). 26.23% of the respondents almost

never eat breakfast (statistically significant difference by faculties, $p=0.006$).

The majority of students read or watch TV while eating (sometimes, often and almost always – 76.35%) (statistically significant difference by faculties, $p=0.016$). 45.67% of the students get up at night to eat (statistically significant difference by faculties, $p=0.002$).

There was no big difference among coffee and tea drinkers (31.85% vs 32.55%). 53.63% of the students take 1-2 cups of coffee or tea per day. Alcohol preferences: beer 27.40%, wine 30.91%, cocktails 18.74%, vodka/whisky 24.36%. 45.20% refuse drinking at all. In beer and vodka/whisky preferences there was a statistically significant difference between males and females – males drinking more ($p<0.0001$). There was a statistically significant difference between faculties in drinking beer, wine and not drinking at all ($p<0.0001$).

27.16% eat out almost never or on special occasions, while 14.05% - almost every day. 38.17% eat out several times a week and 20.61% once per week (statistically significant difference by faculties, $p=0.008$). Almost 15% of respondents buy ready food, 40.52% cook themselves and 43.33% eat food cooked by someone (statistically significant difference by faculties, $p<0.0001$).

21.78% never or rarely watch out for healthy nutrition (statistically significant difference by gender, $p=0.013$). The majority of respondents are usually and always mindful of their sensations of hunger and satiety (67.68% and 68.62%). 32.55% usually or always eat when feeling stressed or unhappy (statistically significant difference by gender, $p<0.0001$).

54.57% of respondents do not consume meals at regular times. There was no statistically significant difference by gender but present by faculties, students of Georgian Faculty of Medicine being the worst ($p<0.0001$). 42.86% do snack between the meals once a day or few times a day. There was no statistically significant difference between genders or faculties. 51.99% prefer to eat fruits as a snack, 16.86% vegetables, 18.03% unsweetened dairy products (e.g. milk, matsoni, kefir, etc.), 26.23% sweetened dairy products (e.g. yoghurts, etc.), 17.80% nuts, almonds, seeds, 63.23% sweet snacks (e.g. biscuits, cakes, chocolate bars, wafers, etc.), 39.11% savoury snacks (e.g. crackers, pretzels, crisps, potato chips, etc.).

76.35% add sugar to the hot beverages (statistically significant difference by gender, $p=0.034$).

54.10% add salt to the already cooked food. There was no statistically significant difference by gender or faculties.

The majority of the students do not follow the diet (77.28%), 3.75% just finished one, 18.74% are on a diet (6.09% for health issues and 12.65% to lose weight). There was no statistically significant difference by gender or faculties. Only 38.41% are happy with their weight (statistically significant difference by gender, $p<0.0001$).

In Table is given frequency of eating different foodstuff.

Obtained results are more or less in line with the international findings. Students everywhere seem to have the same 'bad' habits. Though, notwithstanding a fair amount of papers describing health and health-related behaviour of high school or university students, just very few of them give detailed nutrition-related data to compare with our findings.

Mean BMI of our respondents was 25.39 ± 1.63 . It was different by faculties and there was seen a slight increase when compared by years. This is a little bit higher than the normal range as well as in comparison with international findings. In general, the US medical students had mean BMI 23.3 ± 3.5 [1] and 22.8 ± 3.0 [19]; Brazilian students 23.2 ± 4.2 [8]; Albanian students 21.1

[14]; Ghanaian students 21.8 ± 3.28 [11]; Romanian students 22.4 ± 3.2 [15]; Polish medical students 23.5 ± 3.2 [10].

Majority of our students have 3-4 meals per day. Brazilian undergraduate students also – 3.58 meals per day [8]. 83.2% of Chinese students had 3 or 4 meals per day [26]. 44.5% of Nigerian students eat 2 main meals per day [21].

Students often leave families and start to live independently away from home. This leads to increase of consuming less healthy diet [18]. Out of TSMU students 40.52% cook themselves and 43.33% eat food cooked by someone. Among Spanish students 29.17% cook for themselves [18].

Breakfast is considered as the most important meal of the day especially it is important for healthy functioning, has beneficial affect on concentration, memory and learning abilities. [4]. The international data about breakfast-skipping in the students are diverse. 26.23% of our respondents almost never eat breakfast. Comparing Spanish and Romanian students it was seen that Romanian students more frequently skip breakfast, eat fast food, processed food and sweets [3]. Maybe this is related to socio-economic situation. Spanish students more frequently consume fruits, vegetables and juices. This might be correlated with geographical location [3]. 56.0% of Nigerian students skipped the breakfast [21]. Only small group of Italian students (8.0%) skip breakfast [16]. 37.0% of Israel students skip breakfast most mornings [12].

Only 38.41% of our respondents are happy with their weight. 35.3% of US students had no intention to lose or gain the weight [19].

44.5% of the TSMU students eat white bread once a day or few times a day, but 68.7% of Romanian students eat white bread every day [15]. It is recommended that the source of the energy in children and youth be grain products and wholemeal bread [4]. Only 10.30% of our respondents eat wholemeal bread once a day or few times a day, 16.63% eat rice never or on special occasions, 23.89% never eat buckwheat, oats. Most of the students consume less than the recommended daily amounts of whole grains in Mexico [20] and Puerto Rico [7]. 16.6% of Romanian students eat dark bread every day [15]. 57.3% of Romanian students eat rice less than once per week [15]. Pasta once a day or few times a day eat only 2.58%, majority eats it 1-3 times per month or once a week (53.16%). 53.4% of Romanian students eat pasta less than once per week [15]. Cereals once a day or few times a day eat only 6.79%, majority eats it 1-3 times per month or once a week (42.39%). 51.7% of Romanian students eat cereals less than once per week [15].

Only 8.43% eat fast food (e.g. potato chips, pizza, hotdogs, hamburgers) once a day or few times a day; 33.96% consumes it 1-3 times per month or once a week. 60% of California medical students reported of consuming fast food regularly from a few times per month for at least once per week [1]. 42.39% eat potato chips 1-3 times per month or once a week. 43.8% of Romanian students eat chips/snacks less than once per week [15].

Only 17.1% eat sweet pastry once a day or few times a day, which is similar to data from Romanian students - 22.6% eat sweets, cakes every day [15]. 23.65% of our respondents eat processed meat (salami, sausages) never or on special occasions, 7.03% - once a day or few times a day. 26.6% of Romanian students eat processed meat every day [15].

We are country of cheese and 31.62% eat cheese once a day or few times a day. 15.93% eat eggs once a day or few times a day. 10.0% of Romanian students eat eggs every day [15].

39.11% eat red meat 1-3 times per month or once a week. 23.6% and 55.0% of Romanian students eat correspondingly

Table. Food frequency data

How often do you eat/drink ... in % :	never	on special occasions (birthdays, celebrations)	1-3 times per month	once a week	1-3 times a week	few times a week	once a day	few times a day
white bread, bread rolls?	8.90	6.09	8.43	6.09	12.88	12.88	11.24	33.26
wholemeal (brown) bread, bread rolls?	35.60	4.22	20.14	9.60	7.49	11.48	5.15	5.15
rice?	10.54	6.09	30.44	16.63	9.13	9.60	12.18	4.68
pasta?	8.90	7.26	29.27	23.89	13.35	13.82	1.17	1.41
cereals?	19.91	3.98	26.70	15.69	12.65	13.11	5.85	0.94
buckwheat, oats?	23.89	2.58	23.89	14.52	12.18	13.58	6.79	1.64
fast foods (e.g. potato chips, pizza, hot-dogs, hamburgers)?	3.51	11.01	18.74	15.22	20.14	22.48	5.62	2.81
sweet pastry (cakes, bisquits, etc.)?	3.51	12.65	9.84	14.75	17.56	23.89	10.30	6.79
unsweet pastry (khachapuri, pies with potato, meat, bean (lobiani), etc.)?	5.85	8.43	14.05	18.27	16.16	26.93	7.26	2.34
khinkali, dumplings?	16.39	19.67	34.66	14.05	5.15	7.73	1.41	0.47
mayonnaise?	18.50	9.84	26.00	10.07	11.94	15.93	4.68	2.58
butter on the bread?	29.04	6.09	21.08	10.30	11.24	13.58	6.09	2.11
processed meat (salami, sausages)?	19.67	3.98	24.59	14.05	14.99	15.22	4.45	2.58
fried meat?	9.37	7.73	26.46	22.25	15.93	14.29	2.58	1.17
fried potato (French fries)?	3.04	3.51	20.61	16.16	20.37	28.81	3.98	3.28
cheese?	7.26	4.68	9.13	6.56	16.39	23.42	12.88	18.74
red meat (e.g. pork, beef, veal, mutton, lamb, game)?	20.14	10.30	25.29	13.82	13.35	14.05	1.41	1.17
white meat (e.g. chicken, turkey, rabbit)?	6.09	6.09	19.20	21.08	21.08	16.86	5.85	2.34
fish?	22.72	14.05	31.38	15.22	7.96	4.22	1.17	0.94
seafood other than fish (shrimps, etc.)?	46.60	21.78	16.16	6.56	3.75	3.04	1.17	0.70
eggs?	7.26	1.87	15.22	12.65	21.31	22.95	11.71	4.22
raw vegetables?	14.29	2.58	18.97	13.58	16.16	17.80	10.30	6.32
cooked vegetables?	16.16	1.64	18.97	14.52	16.39	19.67	8.67	3.75
fruits?	2.34	0.23	8.43	8.90	17.10	24.59	18.97	18.27
sweets (chocolate, candies)?	4.68	5.85	7.26	10.07	15.69	22.25	18.50	15.22
nuts?	14.29	7.03	29.51	15.22	11.24	14.05	5.39	2.34
potato chips?	13.11	11.71	26.70	15.69	11.24	14.75	3.75	2.34
unsweetened dairy products (e.g. milk, matsoni, kefir, etc.)?	11.71	2.11	16.39	16.39	15.69	23.42	9.84	4.22
sweet dairy products (yoghurts, etc.)?	14.05	3.75	19.67	14.29	21.08	18.50	5.39	2.11
milk?	25.06	3.04	19.44	9.37	11.24	17.80	9.84	3.98
cottage cheese?	42.86	4.68	22.01	8.67	9.13	7.03	3.98	1.17
manufactured fruit juices?	9.37	10.30	21.31	12.88	16.39	16.16	8.90	3.51
self-prepared vegetable/fruit juice?	35.13	12.65	18.97	9.13	9.13	8.90	3.28	1.64
hot beverages (coffee, tea)?	4.45	2.34	8.43	3.04	9.37	13.35	21.55	37.00
energy drinks (red bull, etc.)?	48.24	8.90	13.35	7.03	6.56	9.84	3.04	2.58
alcoholic beverages?	36.07	32.08	12.88	6.32	4.92	5.39	0.94	1.41

pork meat and beef meat less than once per week [15]. 40.28% of our respondents eat white meat 1-3 times per month or once a week; 14.7% of Romanian students eat chicken less than once per week [15].

Unfortunately 36.77% of our respondents eat fish never or on special occasions. 63.0% of Romanian students eat fish less than once per week [15]. 68.38% eat seafood other than fish (shrimps, etc.) never or on special occasions. This is understandable as mostly this product comes in a frozen form as it is not available in Black sea and is quite costly.

According to the healthy eating pyramid, fruits and vegetables should be eaten several times a day [4]. 37.24% of the respondents eat fruits once a day or few times a day. It is a pity that only few students eat raw or cooked vegetables once a day or few times a day (correspondingly 16.62% and 12.42%) as in Georgia there are a lot of naturally grown vegetables and also a lot of dishes in national cuisine contain vegetables. Most of the students consume less than the recommended daily amounts of fruits and vegetables in Mexico [20] and Puerto Rico [7], Colombia [5], US [29]. 13.5% and 21.8% of Romanian students eat correspondingly raw or cooked vegetables and fruits every day [15].

Milk and dairy products should be a regular element of the diet being a main source of calcium and delivering proteins and some vitamins and minerals [4]. In our respondents 14.06% and 7.5% have correspondingly unsweetened and sweet dairy products once a day or few times a day; 13.82% drink milk once a day or few times a day, but 28.1% drink milk never or on special occasions. Unfortunately 47.54% eat cottage cheese never or on special occasions. Most of the students consume less than the recommended daily amounts of dairy products in Puerto Rico [7]. 33.2% of Romanian students drink milk every day [15].

If we look at our data some responses are significantly different by faculties and just a few of them by gender. Namely in preference of strong alcoholic beverages, watching for healthy nutrition, eating based of the feeling of stress or happiness, adding sugar to the beverages. All these questions are related to the appearance and it is understandable that there is a difference by gender.

Comparing health-related degree students with non-medical students, the former ones showed higher diet quality [18]. It would be interesting to do such comparison in Georgia as well. This might be considered as one of the limitations of our study. Another interesting point to study in the future is association between dietary patterns and academic achievement, also to carry out knowledge, attitude and practice survey of the students. We have not assessed water drinking patterns which is quite important. Weight and height were self-reported. It will be better to introduce objective measurement of these parameters. In future works we are going to compare eating patterns not just among faculties and gender but by years.

Conclusion. We have studied nutrition patterns of the medical students. Overall the students more or less observe the healthy eating rules. Though there are quite worrisome findings as well, such as 45.67% of the students get up at nights to eat; 26.23% almost never eat breakfast; 54.57% do not consume meals at regular times; 76.35% add sugar to tea or coffee; 54.10% add salt to the already cooked food; 44.5% eat white bread once a day or few times a day; 23.89% never eat buckwheat, oats; 22.71% never eat fish; 14.29% and 16.16% never eat correspondingly raw and cooked vegetables; 14.29% never eat nuts.

All these findings are especially worrisome as they are seen in the medical university students – future clinicians and

health care specialists. Most probably the similar situation will be seen in non-medical students and the general youth as well. It might be advisable to perform additional investigations in this direction.

REFERENCES

- Bergeron N, Al-Saiegh S, Ip EJ. An Analysis of California Pharmacy and Medical Students' Dietary and Lifestyle Practices. // *Am J Pharm Educ.* 2017 Oct;81(8):5956.
- Betancourt-Nuñez A, Márquez-Sandoval F, González-Zapata LI, et al. Unhealthy dietary patterns among healthcare professionals and students in Mexico. // *BMC Public Health.* 2018 Dec;18(1):1246.
- Chacón-Cuberos R, Badicu G, Zurita-Ortega F, Castro-Sánchez M. Mediterranean Diet and Motivation in Sport: A Comparative Study Between University Students from Spain and Romania. // *Nutrients.* 2018 Dec 22;11(1):30.
- Duma-Kocan P, Barud B, Głodek E, Gil M. Assessment of nutritional habits and preferences among secondary school students. // *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017;68(1):91-97.
- Duperly J, Lobelo F, Segura C, et al. The association between Colombian medical students' healthy personal habits and a positive attitude toward preventive counseling: cross-sectional analyses. // *BMC Public Health.* 2009;9:218.
- El-Bagoury L, Hassan A, AbouSeif H. Eating attitudes and barriers to healthy eating and physical activity among a sample of university students in Egypt. // *EPX.* 2017 Mar 1;92(1):29-35.
- Fabian C, Pagan I, Rios JL, et al. Dietary patterns and their association with sociodemographic characteristics and perceived academic stress of college students in Puerto Rico. // *PR Health Sci J.* 2013;32:36-43.
- Hartmann Y, Botelho R, Akutsu R, Puppini Zandonadi R. Consumption of Fruits and Vegetables by Low-Income Brazilian Undergraduate Students: A Cross-Sectional Study. // *Nutrients.* 2018 Aug 19;10(8):1121.
- Illner A-K, Freisling H, Boeing H, et al. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. // *Int J Epidemiol.* 2012 Aug;41(4):1187-203.
- Iłow R, Regulska-Iłow B, Rozanska D. Dietary habits of Wrocław Medical University students (Poland). // *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2017;68(1):23-32.
- Intifal FD, Oddam EG, Kretchy I, Quampah J. Exploring the relationship between the big five personality characteristics and dietary habits among students in a Ghanaian University. // *BMC Psychol.* 2019 Dec;7(1):10.
- Korn L, Gonen E, Shaked Y, Golan M. Health Perceptions, Self and Body Image, Physical Activity and Nutrition among Undergraduate Students in Israel. // *PLoS ONE.* 2013 Mar 14;8(3):e58543.
- Kyrkou C, Tsakoumaki F, Fotiou M, et al. Changing Trends in Nutritional Behavior among University Students in Greece, between 2006 and 2016. // *Nutrients.* 2018 Jan 10;10(1):64.
- Llanaj E, Ádány R, Lachat C, D'Haese M. Examining food intake and eating out of home patterns among university students. *PLoS ONE.* 2018 Oct 8;13(10):e0197874.
- Lotrean LM, Stan O, Lencu C, Laza V. Dietary patterns, physical activity, body mass index, weight-related behaviours and their interrelationship among Romanian university students-trends from 2003 to 2016. // *Nutr Hosp.* 2018;35:375-83.
- Lupi S, Bagordo F, Stefanati A, et al. Assessment of lifestyle and eating habits among undergraduate students in northern Italy. // *Ann Ist Super Sanita.* 2015;51(2):154-161.

17. Лысова НФ. Особенности питания студентов НППУ // Сибирский педагогический журнал. - 2012. - № 9. - С. 124-126.
18. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escibano-Sotos F. Socioeconomic, demographic and lifestyle-related factors associated with unhealthy diet: a cross-sectional study of university students. // BMC Public Health. 2018 Dec;18(1):1241.
19. Mueller M, Blondin S, Korn A, et al. Behavioral Correlates of Empirically-Derived Dietary Patterns among University Students. // Nutrients. 2018 Jun 3;10(6):716.
20. Munoz-Cano JM, Cordova-Hernandez JA, del Valle-Leveaga D. The healthy eating index of new students at an university of Mexico. // Nutr Hosp. 2015;31:1582-8.
21. Omage K, Omuemu VO. Assessment of dietary pattern and nutritional status of undergraduate students in a private university in southern Nigeria. // Food Sci Nutr. 2018 Oct;6(7):1890-7.
22. Pagava K, Michaud PA, Phagava H, et al. Adolescents Health in Georgia: A national portrait. // Georgian Medical News. 2006;1(130): 71-5.
23. Pelletier JE, Lytle LA, Laska MN. Stress, Health Risk Behaviors, and Weight Status Among Community College Students. // Health Educ Behav. 2016 Apr;43(2):139-44.
24. Phagava H, Mchedlishvili I. Nutritional epidemiology and main methods used in the field – short summary. Tbilisi State Medical University Collection of Scientific Works. 52, 2018 – Tbilisi, 2018:123-126.
25. Sajwani RA, Shoukat S, Raza R, et al. Knowledge and practice of healthy lifestyle and dietary habits in medical and non-medical students of Karachi, Pakistan. // J Pak Med Assoc. 2009;59(9):6.
26. Sakamaki R, Toyama K, Amamoto R, et al. Nutritional knowledge, food habits and health attitude of Chinese university students – a cross sectional study. // Nutr J. 2005, 4:4.
27. Shim J-S, Oh K, Kim HC. Dietary assessment methods in epidemiologic studies. // Epidemiol Health. 2014;36:e2014009.
28. Sogari G, Velez-Argumedo C, Gómez M, Mora C. College Students and Eating Habits: A Study Using An Ecological Model for Healthy Behavior. // Nutrients. 2018 Nov 23;10(12):1823.
29. Spencer EH, Frank E, Elon LK, et al. Predictors of nutrition counseling behaviors and attitudes in US medical students. // Am J Clin Nutr. 2006;84:655-62.
30. Sprake EF, Russell JM, Cecil JE, et al. Dietary patterns of university students in the UK: a cross-sectional study. // Nutr J. 2018 Dec;17(1):90.
31. Zaborowicz K, Czarnocińska J, Galiński G, et al. Evaluation of selected dietary behaviours of students according to gender and nutritional knowledge. // Rocznik Państwowy Hig. 2016;67(1):45-50.

SUMMARY

PECULIARITIES OF NUTRITION AMONG MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

¹Phagava H., ¹Mikaberidze A., ²Tavadze O., ³Pagava K.

Tbilisi State Medical University, ¹Department of Epidemiology and Biostatistics; ²Department of Anatomy; ³Department of Child and Adolescent Medicine, Georgia

Healthy nutrition helps to prevent development of chronic diseases and contributes to optimal functioning of the body. Dietary habits mainly are being established during the late adolescence and young adulthood.

Aim - to study nutritional habits of the medical university students in Georgia.

A questionnaire containing 73 questions was developed in English and Georgian. Sampling frame consisted of students of the 1st and 4th years of the Tbilisi State Medical University (TSMU). Random cluster sampling was used and total number of participants was 427 (34.4% male and 65.6% female). Mean age 20.6±1.9. Cross-sectional study was performed. The survey was anonymous and self-administered. Principles of Declaration of Helsinki were followed. Data analysis was done in Stata 14.0.

Majority of the respondents have 3-4 meals a day and have hot meals several times or once a day. 193 (45.20%) refuse drinking alcohol at all. 112 (26.23%) almost never eat breakfast. 196 (45.67%) of the students get up at nights to eat. 233 (54.57%) do not consume meals at regular times. 183 (42.86%) do snack between the meals. 326 (76.35%) read or watch TV while eating. 190 (44.5%) eat white bread once a day or few times a day; 102 (23.89%) never eat buckwheat, oats. 326 (76.35%) add sugar to tea or coffee; 231 (54.10%) add salt to the already cooked food. 97 (22.71%) never eat fish. 166 (39.11%) and 172 (40.28%) correspondingly eat red meat and white meat 1-3 times per month or once a week. Only 159 (37.24%) eat fruits once a day or few times a day. 61 (14.29%) and 69 (16.16%) never eat correspondingly raw and cooked vegetables.

Our findings are more or less in line with available international data. We think that the situation is similar in the non-medical students and the youth, in general. It might be advisable to perform additional investigations in this direction.

Keywords: nutrition, diet, students, survey.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

¹Пагава Е.К., ¹Микаберидзе А.Г., ²Тавадзе О.Г., ³Пагава К.И.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹департамент эпидемиологии и биостатистики; ²департамент анатомии; ³департамент детской и подростковой медицины, Грузия

Здоровое питание помогает предотвратить развитие хронических заболеваний, способствуя оптимальному функционированию организма. Диетические привычки устанавливаются в конце подросткового возраста и начале взрослой жизни. Цель исследования изучение питания студентов медицинского университета в Грузии. Опросник, содержащий 73 вопроса, разработан на английском и грузинском языках. Основа выборки состояла из студентов I и IV курсов Тбилисского государственного медицинского университета. Использован метод случайной гнездовой выборки, общее количество участников составило 427, средний возраст - 20.6±1.9 г. Проведено поперечное исследование. Вопросник заполнялся самостоятельно и был анонимным. Соблюдены принципы Хельсинкской декларации. Анализ данных проведен по программе Stata 14.0.

Большинство респондентов принимают пищу 3-4 раза в день; горячие блюда – несколько или один раз в день. 193 (45.20%) опрошенных никогда не употребляли алкоголь. 112 (26.23%) никогда не завтракают. 196 (45.67%) принимают пищу и но-

ჩხო. 233 (54.57%) მიწა მიიღებენ რეგულარულად. 183 (42.86%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის, 326 (76.35%) წიკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 190 (44.5%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 102 (23.89%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 326 (76.35%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 97 (22.71%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 166 (39.11%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 172 (40.28%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 159 (37.24%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 61 (14.29%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. 69 (16.16%) სტუდენტი ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის.

მიღებული შედეგები შეესაბამება საერთაშორისო ნორმებს. სტუდენტების ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. ავტორები მიიღებენ დასკვნას, რომ სტუდენტების ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის.

რეზიუმე

სამედიცინო უნივერსიტეტის სტუდენტების ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის.

1. ფაღვანი, 2. მიქაბერიძე, 3. თაყაიძე, 4. ფაღვანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უბიდემიოლოგიის და ბიოსტატისტიკის დეპარტამენტი; 2. ნატალიის დეპარტამენტი; 3. ბაკურაძე და მოზარდთა მედიცინის დეპარტამენტი, საქართველო

ჯანსაღი ლეკვობა ხელს უწყობს ქრონიკული დაავადებების განვითარების თავიდან აცილებას და ორგანიზმის ოპტიმალურად ფუნქციონირებას. ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის. ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის.

ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის სამედიცინო უნივერ-

სიტეტის სტუდენტების ლეკვობას მიიღებს მიწის მიღებას შორის.

73 კითხვისგან შედგენილი კითხვარი ინგლისურ და ქართულ ენებზე დაურიგდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის I და IV კურსის შემთხვევითი ბუდობრივი მეთოდით შერჩეულ 427 სტუდენტს, საშუალო ასაკი 20.6±1.9 წ. ჩატარდა ერთ-მომენტიანი კვლევა. გამოკითხვა იყო ანონიმური და გულისხმობდა კითხვარის დამოუკიდებლად შევსებას. დაცული იყო პელსინკის დეკლარაციის პრინციპები. მონაცემები დამუშავდა პროგრამით "Stata" ვერსია 14.0.

გამოკითხულ მედიკოს სტუდენტთა პასუხების მიხედვით გამოვლინდა, რომ დღის მანძილზე უმრავლესობა იკვებება 3-4 ჯერ დღის განმავლობაში, ცხელ საკვებს ღებულობს ერთხელ ან რამდენჯერმე. გამოკითხულთა 193 (45.20%) უარყოფს ალკოჰოლის მიღებას. 112 (26.23%) არასდროს საუზმობს. სტუდენტთა 196 (45.67%) ღამით ღებულობს საკვების მიღებას; 233 (54.57%) არ იკვებება რეგულარულად. 183 (42.86%) საკვების მიღებას შორის წაიხემსებს. 326 (76.35%) ჭამის დროს კითხულობს ან უყურებს ტელევიზორს. 190 (44.5%) იღებს თეთრ პურს ღებულობს ერთხელ ან რამდენჯერმე; 102 (23.89%) არასდროს მიირთმევს წიწიბურას და შვრიას. 326 (76.35%) ჩაის ან ყავას მიირთმევს შაქარით, ხოლო 231 (54.10%) უკვე მომზადებულ კერძს უმატებს მარილს. 97 (22.71%) არ მიირთმევს თევზს. 166 (39.11%) და 172 (40.28%), შესაბამისად, იღებს წითელ ან თეთრ ხორცს 1-3 ჯერ თვეში ან კვირაში ერთხელ. მხოლოდ 159 (37.24%) იღებს ხილს ღებულობს ერთხელ ან რამდენჯერმე. 61 (14.29%) და 69 (16.16%), შესაბამისად, არასდროს მიირთმევს უმ და თერმულად დამუშავებულ ბოსტნეულს.

მიღებული შედეგები გარკვეულწილად შეესაბამება საერთაშორისო მონაცემებს. ვფიქრობთ, რომ არამედიკოს სტუდენტებსა და, საერთოდ, ახალგაზრდებში სიტუაცია მსგავსია. თუმცა, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ამ მიმართულებით დამატებითი გამოკვლევების ჩატარება.

EXPERIMENTAL STUDY OF NEW TECHNIQUES IN MODELLING OF ACUTE ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

¹Borisenko V., ¹Kovalev A., ²Sorokina I.

¹Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education; ²Kharkov National Medical University, Ukraine

This work is a fragment of SRW "Complex prophylactics of purulent-inflammatory complications in patients with abdominal organs emergency diseases". Number of state registration №0111U003580.

Frequency of peritoneal adhesive disease (PAD) development due to general surgical peritoneal operations ranges from 67 to 93% according to the data of clinical and post-mortem examinations [1,2,3,13].

Post-operative adhesions worsen the patients' quality of life causing chronic abdominal pain and in 13-21% of cases cause bowel obstruction [4,9,10,14]. Among the reasons for the relapse of PAD the main is the absence of reliable barrier drugs able to block their excessive formation in post-operative period [12]. That is why deeper understanding of PAD development mechanisms complicated by acute adhesive small bowel obstruction (AASBO) is necessary for better results of the treatment of this category of patients.

Sufficient amount of data as for experimental formation of peritoneal adhesive disease is in place in available literature [4-7], but mentions of the development of peritoneal adhesive disease are isolated and indirect. The overwhelming majorities of adhesive disease modelling techniques are similar and come down to local deterioration of parietal and visceral peritoneum mechanically or chemically. The well-known techniques do not fully allow AASBO modelling but are only able to provide the PAD development or small bowel (obturation) obstruction in isolation which has other mechanism of intestine obstruction development according to pathogenesis.

So, the creation of pathogenetically substantiated AASBO modelling technique will allow the learning of some aspects of adhesive ileus pathogenesis from new positions and be useful in further exploration of this pathology.

Purpose of the study - working out of AASBO model and further study of small bowel and peritoneal changes in experiment.

Material and methods. The experiment was carried out on 40 unisexual rats of "Wistar" line weighing 160 – 220 g. Two groups were formed: control - 8 rats (rate indicators) and main - 32 animals.

In animals of the main group upper medial laparotomy with intramuscular ketamine anesthesia (50 mg/kg of the body mass) was carried out with further angulation formation on separate small bowel loop in the way of Z-like sero-serous stitch on its mesenteric edge (Fig.1).



Fig. 1. The formed small bowel angulation after sero-serous suturing

According to this technique suture of several such stiches about 2 cm in width is possible. Small, up to ¼ of the bowel lumen is acceptable with preservation of its patency when tightening knots. Laparotomy wound was tightly sutured (patent application МПК А61В 17/00).

Each 8 animals were deduced from the experiment by administration of lethal anesthetic dose on the 3rd and 7th day. Other 16 (50%) rats died on the 9th and 10th day of the experiment due to progressing AASBO. Small bowel block with mesentery and sutures sampling was done for microscopic study.

Experimental study was carried out according to the Committee of bioethics of the Ukrainian NAS requirements agreed with European Parliament Directive and Council of European Union [11].

Morphologic study of micro samples was carried out after their hematoxylin and eosin, profusion according to Van Gibson and Mallory staining on the «Olympus BX-41» microscope with further processing by «Olympus Dp-soft version 3.1» program. The adhesive thickness, specific volume of fibrous, vascular and

cellular components in granulation tissue between small bowel loops were determined. Immunohistochemical study was done after Coon's technique according to M. Brosman (1979) method with monoclonal antibodies (MCA) to I and III collagen types (IMTEK Ltd). The samples were studied in «Axioskop 40» luminescent microscope.

The analysis of digital data was carried out with «Statistic Soft 6.0» program in comparison with average values in groups with the help of non-parametric Mann-Whitney u-test. The differences significance between average values in groups were considered reliable with $p < 0,05$.

Results and their discussion. In deduced from the experiment animals in all cases specific manifestations of AASBO were found during autopsy under microscopic study. Pronounced phenomena of PAD with the involvement of small bowel, its mesentery, visceral and parietal peritoneum were supplemented by the extension of the adducer of the small bowel before formed angulation and adhesion with its excretory department (Fig. 2). The diameter of the adducer of the small bowel before angulation was from 15 mm on the 3rd day of the experiment to 22 mm on the 9-10th day.

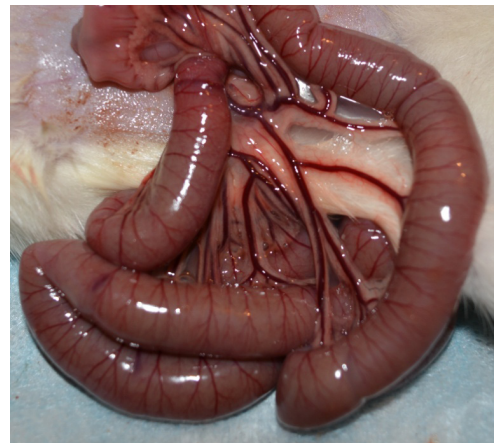


Fig. 2. Macrosample. Adhesive conglomerate and AASBO phenomenon on the 9th day of the experiment

During microscopic study in animals deduced from the experiment on the 3rd day general pathologic processes were found, more pronounced in the part of bowel with dilated lumen. In mucosal membrane leukocyte infiltration was registered which in some places transformed to submucosal layer, moderately pronounced dystrophic and necrotic changes. Congestion of leukocytes and microbes colonies were found in the bowel lumen. In all layers of the bowel edema and plethora of the microvasculature were detected. In submucosal layer, muscular and serous membrane as well as small bowel mesentery, around stature material immature granulation tissue was found.

On the 7th day similar changes of the small bowel wall were found but their degree of manifestation increased. Thus, leukocytes infiltration was registered just on the level of muscular layer and the mesenteric vessels revealed signs of vasculitis. In part of the cases erosive and ulcerative changes developed in the small bowel wall. Continuous layer of granulation tissue was registered between small bowel loops (Fig. 3) which thickness greatly increased in comparison with the 3rd day of the experiment. Thickness of the granulation tissue comprised 17.73 ± 0.46 mcm and notably ($p < 0.05$) increased (Table 1).

Table 1. Average value of the adhesive thickness (mcm)

Index \ Day	3 rd day	7 th day	9-10 th day
Adhesive thickness	17.73±0.46	27.18±0.63 $p_1 < 0.05$	29.29±0.52 $p_1 < 0.05$

p_1 – differences meaning in comparison with previous indices of the given group

Table 2. Average value of the specific volume (%) of the granulation tissue main components, which are formed between small bowel loops

Index \ Day	3 rd day	7 th day	9-10 th day
The specific volume of the vascular component	33.56±1.63	28.81±1.44 $p_1 > 0.05$	24.84±0.35 $p_1 > 0.05$
The specific volume of the cellular component	47.56±1.27	38.81±0.70 $p_1 > 0.05$	36.72±0.64 $p_1 > 0.05$
The specific volume of the fibrous component	18.88±1.77	32.38±1.39 $p_1 > 0.05$	38.44±0.51 $p_1 > 0.05$

p_1 – differences meaning in comparison with previous indices of the given group

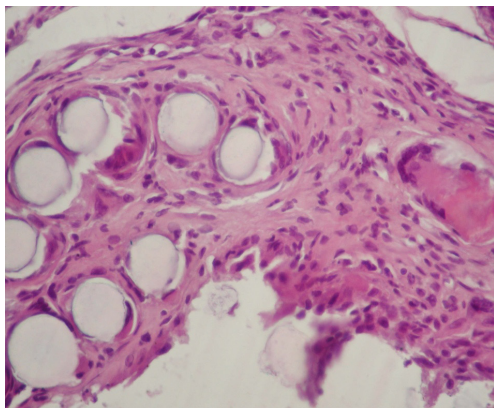


Fig.3. Granulation tissue around suture material in small bowel mesentery. Main group. 9th day of the experiment. Staining by hematoxylin and eosin × 400

In comparison with the 3rd and 7th days the specific volume of the vascular component in granulation tissue tended to decrease, the specific volume of the cellular component also decreased sufficiently, but the specific volume of the fibrous component greatly increased (table 2).

In animals, which died on the 9-10th day of the experiment, in small bowel wall alternative and inflammatory changes as well as vascular disorders increased. In the lumen of dilated bowel necrotic tissue saturated by leukocyte congestions with microbes colonies was registered, which spread over deep muscular layers. The granulation tissue was found in small bowel walls, mesentery as well as between small bowel loops, fibrous component of which increased, but cellular and vascular components decreased. Under morphometrical study of granulation tissue the specific volume of the vascular and cellular components between small bowel loops greatly decreased. Instead the specific volume of the fibrous component increased (table 2.) and adhesive thickness greatly increased (Table 1).

Under immunohistochemical study mature interstitial collagen of the I type was found in fibrous component of the granulation tissue from the area of interintestinal adhesion ((0.015±0.003) conv. units of optical density) and immature interstitial collagen of the III type ((0.165±0.001) conv. units of optical density) (Fig. 4), and besides optical density of the lumi-

nescence of the latter greatly ($p < 0.05$) prevailed over optic density of the collagen of the I type luminescence. In given animals in comparison with the 7th day of the experiment optical density of the III type collagen luminescence greatly ($p < 0.05$) increased.

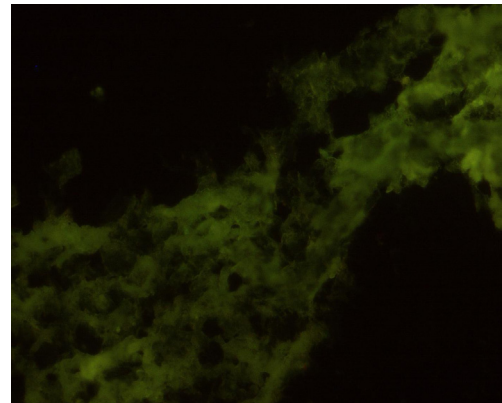


Fig. 4. Bright luminescence of the III type collagen. Main group. 7th day of the experiment. Indirect Coon's method with MCA to the III type collagen, × 600

It was stated on the basis on the received data of macroscopic and microscopic pathomorphological studies (standard morphological and immunohistochemical) that with the growth of the experimental terms (from the third to the ninth-tenth day of the experiment) processes of peritoneal formation as well as interintestinal adhesions progressing take place which in general correlates with the data of domestic and foreign authors [1,4-8]. The received results are confirmed by thickness growth and fibrous component increase at the expense of synthesis of the interstitial collagen of the I and III types on the background of the decrease of cellular and vascular components of the granulation tissue between bowel loops. The increase of alternative, inflammatory and vascular changes was registered in small bowel wall, which is typical for progressing bowel obstruction [7].

Conclusions. 1. The developed by us technique with the use of algorithm of sero-serous suturing and further small bowel angulations allows modelling AASBO besides PAD beginning with the 3rd day of the experiment, which is principally important for further application of the given model in AASBO exploration.

2. The data of pathomorphological study prove the processes of peritoneal adhesions formation progressing and growth of alternative, inflammatory and vascular changes, specific for adhesive ileus.

REFERENCES

1. Бойко В. В. Тарабан И. А., Евтушенко Д. А. Современное состояние вопроса острой спаечной кишечной непроходимости. // Харківська хірургічна школа. 2014; 1: 87-90.
2. Бондарев Р. В., Орехов А. А. Лапароскопическое лечение при болевой форме спаечной болезни брюшной полости. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013; 3(14): 315-317.
3. Борисенко В. Б Бардюк А. Я., Ковалев А. Н. Инструментальная диагностика спаечной непроходимости кишечника. // Клінічна хірургія. 2016; 11: 16-18.
4. Воробьёв А. А. и др. Новые подходы к экспериментальному моделированию спаечного процесса. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2007; 2: 23-25
5. Кызласов П.С., Восканян С.Э., Паклина О.В. Реакция тканей брюшины при экспериментальном повреждении на фоне применения мирамистина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013; 1: 72-75.
6. Липатов В. А., Петлах В.И. Моделирование спаечного процесса брюшной полости в эксперименте. // Детская хирургия. 2015; №5: 46-49.
7. Олейник А.Е. Динамика морфологических изменений стенки тонкой кишки при моделировании острой тонкокишечной непроходимости. Оценка протективного действия различных антибиотиков. // Вісник проблем біології і медицини. 2014; 1(106): 299-303.
8. Тарабан И. А., Евтушенко Д. А., Сучков С. В. Современное состояние вопроса профилактики и лечения спаечной болезни брюшины. // Харківська хірургічна школа. 2016; 2: 126-129.
9. Behman R. et al. Association of Surgical Intervention for Adhesive Small-Bowel Obstruction With the Risk of Recurrence . // JAMA Surgery. 2019; 1: 48-52.
10. Byrne J., Saleh F., Ambrosini L. et al. Laparoscopic versus open surgical management of adhesive small bowel obstruction: a comparison of outcomes. // Surgical Endoscopy. 2015; 9: 2525-2532.
11. EU Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes text with EEA relevance.
12. Leone B. et al. Adhesive small bowel obstruction: where do we stand now // Journal of Emergency Practice and Trauma. 2018;12-13.
13. Matsushima K. et al. Management of adhesive small bowel obstruction: A distinct paradigm shift in the United States. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2019; 3: 383-391.
14. Federico C., Luca A., Roberto M. et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. // World Journal of Emergency Surgery. 2013; 8:6: 2-5.

SUMMARY

EXPERIMENTAL STUDY OF NEW TECHNIQUES IN MODELLING OF ACUTE ADHESIVE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

¹Borisenko V., ¹Kovalev A., ²Sorokina I.

¹Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education;
²Kharkov National Medical University, Ukraine

The aim of our research was the elaboration of acute adhesive small bowel obstruction model and further study of pathomorpho-

logical changes of small bowel and peritoneum in experiment. The study was carried out on 40 rats which were done suturing of sero-serous small bowel stiches and modelling of angulations of small bowel with the use of mechanical and implantation factors of peritoneal adhesive disease development according to the worked out by us technique. The suggested experimental model allows modelling the acute adhesive small bowel obstruction just on the 3rd day of the experiment and specifying some aspects of adhesion formation in peritoneum under pathomorphological study.

Keywords: peritoneal adhesive disease, acute small bowel obstruction, experimental model.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Борисенко В.Б., ¹Ковалев А.Н., ²Сорокина И.В.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования; ²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилась разработка модели острой спаечной тонкокишечной непроходимости и дальнейшее изучение патоморфологических изменений тонкой кишки и брюшины в эксперименте. Исследование проведено на 40 крысах, которым с использованием механического и имплантационного факторов развития спаечной болезни брюшины, по разработанному нами способу, выполнено наложение серо-серозных тонкокишечных швов и моделирование ангуляций тонкой кишки. Предложенный экспериментальный способ позволяет моделировать острую спаечную тонкокишечную непроходимость уже на третьи сутки эксперимента и при патоморфологическом исследовании уточнить некоторые аспекты спайкообразования в брюшной полости.

რეზიუმე

წვრილი ნაწლავის მწვავე შეხორცებითი გაუვალობის მოდელირების ახალი მეთოდი ექსპერიმენტში

¹ვ.ბორისენკო, ¹ა.კოვალევი, ²ი.სოროკინა

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა წვრილი ნაწლავის მწვავე შეხორცებითი გაუვალობის მოდელირების მეთოდის შემუშავება და წვრილი ნაწლავისა და მუცლის ღრუს შემდგომი პათომორფოლოგიური კვლევა ექსპერიმენტში. კვლევა ჩატარებულია 40 ვირთავაზე მუცლის ღრუს შეხორცებითი დაავადების გამოწვევი მექანიკური და იმპლანტაციური ფაქტორების გამოყენებით აგტორების მიერ შემუშავებული მეთოდიკით, დადებულია სეროსეროზული წვრილნაწლავოვანი ნაკერები და მოდელირებულია წვრილი ნაწლავის ანგულაციები.

შემოთავაზებული ექსპერიმენტული მოდელი ექსპერიმენტის უკვე მესამე დღეს იძლევა წვრილი ნაწლავის მწვავე გაუვალობის მოდელირების და მუცლის ღრუსში შეხორცებების განვითარების ზოგიერთი ასპექტის პათომორფოლოგიური კვლევის საშუალებას.

INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON METABOLISM OF SULFUR CONTAINING AMINO ACIDS IN THE RATS' HEART AND BRAIN ON THE BACKGROUND OF HYPERTHYREOSIS AND HYPOTHYREOSIS

¹Nechiporuk V., ¹Mel'nyk A., ²Korda M., ¹Pentiuk N., ¹Kachula S.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; ²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Homocysteine (HCy), the amino acid containing a sulfhydryl group, is an intermediate product in metabolism of the amino acids of methionine and cysteine. Hyperhomocysteinemia (HHCy) is a predictive risk factor for cardiovascular disorders, stroke development, genetic mistakes in methionine metabolism, as well as an additional test for vitamin B₁₂ deficiency [6]. It is established that HCy through cardiovascular endothelium and smooth muscle cells has a negative effect on the cardiovascular and nervous system that leads to changes in the subclinical arterial structure and their dysfunction, re-activation of N-methyl-D-aspartate receptors, activation of the Toll-like 4, dissociation of nitric oxide synthase and, as a consequence, a disruption of nitric oxide synthesis and increased levels of reactive oxygen intermediates. HHC is associated with increased expression of several proinflammatory cytokines: IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MCP-1. All these mechanisms contribute to development of atherosclerosis and associated complications, myocardial infarction, stroke, aorta aneurysm, as well as Alzheimer disease, epilepsy [8]. It is established that thyroid gland hormones regulate metabolic processes, which are crucial for normal development and growth. Thyroid gland hormones affect directly and indirectly on lipid metabolism regulation. Above all, it is recognized that hypothyroidism is associated with hyperlipidemia, and dyslipidemia is a major risk factor for atherosclerosis and prevalence of coronary heart disease [5]. Thus far, the pathogenetic relationship between the HCy level and functional state of heart and brain in the patients with hyperthyroidism and hypothyroidism has not been established.

The aim of the study was to determine the effect of experimental hyperhomocysteinemia on the metabolic processes of sulfur amino acids in the heart and brain of the animals with hyperthyroidism and hypothyroidism.

Material and methods. 48 outbred male rats, 150-180 g in weight, were used in the research. The animals were kept on a standard diet with a 12-hour day-night rhythm. The rats received water and granulated feed ad libitum according to the standards [1]. All experiments were conducted in accordance with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 for Care and Use of Laboratory Animals (86/609/EEC), and approved by the Local Ethics Committee.

All animals were divided into 5 groups. The 1st group of animals was control. This group of animals was administered with a solution of 1% starch gel. The 2nd group comprised the animals with HHCy simulated by introduction of excessive exogenous HCy of thiolactone homocysteine (100 mg/kg of body weight intragastrically per 1% starch solution once a day for 28 days) into the animals' body [12]. The 3rd group involved the animals with hyperthyroidism, which were daily intragastrically administered with L-thyroxine in a dose of 200 μ g/kg per 1% starch solution for 21 days [10]. The 4th group consisted of the animals with HHCy, which were daily intragastrically administered with L-thyroxine in a dose of 200 μ g/kg per 1% starch solution for 21 days. The 5th group comprised the animals with hypothyroidism, which were daily intragastrically administered with 10 mg/kg of Mercaptozolin per 1% starch solution for 21 days [10]. The

6th group involved the animals with HHCy, which were daily intragastrically administered with Mercaptozolin in a dose of 10 mg/kg per 1% starch solution for 21 days. In the study of the effect of these drugs on the biochemical processes, the animals were sacrificed in 24 hours after the last administration. Blood plasma, kidney and brain tissues were investigated. The study was conducted following the common ethical principles for animal experiments.

For the investigations, the myocardium was homogenized in a medium of 0.25 M sucrose, 0.01 M Tris (pH 7.4) at the ratio of 1:5 (mass/volume) at 3000 rpm (Teflon-glass), centrifuged for 30 minutes at 600 g at a temperature of 4-6 °C. The brain was perfused cold with 1.15% potassium chloride solution and homogenized at 3000 rpm in a medium of 1.15% potassium chloride at the ratio of 1:4 (mass/volume). In the brain, the activity of cystathionine- β -synthase (CBS, EC number 4.2.1.22), and in the myocardium the activity of cysteine aminotransferase (CAT, EC number 2.6.1.3) [3] was evaluated. The activity of γ -glutamate cysteine ligase (γ -GCL, EC number 6.3.2.2) was assessed in the tissues of myocardium and brain by the amount of inorganic phosphate, which was formed in the hydrolysis of ATP in the reaction of glutamate and cysteine [11]. The activity of cysteine dioxygenase (CDO) (EC number 1.13.11.20) in the brain homogenates was evaluated by the decrease in the content of cysteine by an adapted method [7]. The activity of sulfite oxidase (SO, EC number 1.8.3.1) in the myocardium and brain was determined by the rate of sulfite anion oxidation in the presence of potassium hexacyanoferrate [4].

The total HCy in blood serum was determined by means of immunoenzyme method using a kit by Axis-Shield (UK) following the manufacturer's instructions. The level of total cysteine was evaluated by reaction with ninhydrin reagent in acidic medium after cystine reduced to cysteine [7]. The content of H₂S in serum was evaluated by the reaction of thionine formation using N,N-dimethyl-p-phenylenediamine [2]. The statistical analysis was performed by means of standard statistical programs and Student t-test. The results were expressed as a mean \pm SEM from 8 experiments. The deviations were statistically significant at P<0.05.

Results and their discussion. Sulfur containing amino acid HCy is metabolized in two main ways: transsulfuration with formation of cysteine or remethylation with formation of methionine. Cysteine can be used by the cell for synthesis of glutathione (γ -GCL) or oxidation to cysteine sulfinate (CDO). The pathway for transamination of cysteine sulfinate leads to the formation of β -sulfinylpyruvate (CAT), sulfite, which is oxidized to sulfate (SO). We have established significant changes in the activity of enzymes of the desulfurized pathway of cysteine utilization (Table 1), which is the source of an important biologically active molecule – H₂S. The administration of thiolactone-HCy into the animals during 28 days caused inhibition of CBS activity in the rat brain by 40%, while the introduction of L-thyroxine into the animals led to opposite changes in the activity of this enzyme: the increase by 60% compare to the control and by 167% compare to the group of animals with simulated HHCy. The simulta-

neous administration of L-thyroxine into the animals with HHCy led to the increased desulfurase activity of CBS in the brain by 37% compare to the control and by 37% and 129% compare to the group of animals with experimental HHCy. Simulation of hypothyroidism by administration of Mercazolil into the animals caused a significant (by 34%) decrease in the activity of CBS enzyme in the brain of rats compare to the control. We have established that the simultaneous administration of Mercazolil into the animals with HHCy leads to inhibition of CBS activity in the rat brain (by 49% compare to the control, by 68% compare to the group of animals with simulated hyperthyroidism and by 63% compare to the group of animals with HHCy administered with L-thyroxine). At the same time, desulfurase activity of CAT in the myocardium decreased twice in cases of administration of thiolactone-HCy into the animals. Hyperthyroidism led to opposite changes in the activity of this enzyme, it increased in 2.6 times compare to a group of animals with HHCy. The simultaneous administration of L-thyroxine into the animals with HHCy caused increased activity of CAT in the myocardium of the rats by 56% compare to the control and in 3 times compare to the group of animals with simulated HHCy. The administration of Mercazolil solution into animals led to a decrease in the activity of the CAT in the rats' brain; but the statistical analysis proved the changes to be insignificant.

The main pathway of utilizing cysteine is oxidation of its thiol groups with involvement of CDO and formation of cysteine sulfinate or through the synthesis of glutathione with the involvement of γ -GCL enzyme (Table 2). After that, cysteine sulfinate is transaminated with the involvement of CAT to β -sulfinylpyruvate, then to sulfite and is oxidized to sulfate by the SO enzyme.

The activity of CDO enzyme only changed in case of L-thyroxine administration (increased twice compare to the group of animals with HHCy).

The administration of L-thyroxine solution into the animals with HHCy led to increased activity of CDO in the brain by 65% compare to the group of animals with HHCy, but the activity of this enzyme was by 18% lower than that of the group of animals with hyperthyroidism. Hypothyroidism induced by the administration of Mercazolil into the animals caused inhibition of CDO activity by 29% compare to the control. The simultaneous administration of L-thyroxine into the animals with HHCy caused decrease of activity of this enzyme by 44% compare to the control and by 57% compare to the group of animals administered with L-thyroxine. The activity of the γ -GCL enzyme in the rat brain significantly increased when L-thyroxine was administered into the animals with HHCy; it was by 94% higher than that of the HHCy animal group. At the same time, the administration of Mercazolil into the animals led to inverse changes, the activity of γ -GCL was inhibited, however, the statistical analysis proved the changes to be insignificant. It has been established that parallel administration of L-thyroxine and Mercazolil into the animals with HHCy causes significant inhibition of the activity of γ -GCL in the myocardium of rats. The simultaneous administration of L-thyroxine into the animals with HHCy caused decreased activity of this enzyme in the myocardium by 67% and the simultaneous administration of Mercazolil into the animals with HHCy – by 74% compare to the group of animals with hyperthyroidism.

The results of the study have proved that the experimental HHCy causes inhibition of SO activity in the rat brain by 69% compare to the control. Hyperthyroidism causes increase of SO activity in the brain by 162% compare to the control, while simultaneous administration of L-thyroxine into the animals with HHCy leads to decreased SO activity by 66% compare to the animals with hyperthyroidism. Hypothyroidism causes decrease of the activity of SO in the animals' brain by 38% compare to

Table 1. Activity (nmol/min*mg of protein) of H_2S synthesis enzymes in the brain and myocardium in cases of HHCy with different thyroid function in the rats ($M \pm m$; $n=8$)

Index nmol/min*mg of protein	Groups of animals						
	Studied subject	Intact	Simulated HHCy	Simulated hy- perthyroidism	Simulated hyperthyroid- ism + HHCy	Simulated hyperthy- roidism	Simulated hyperthy- roidism + HHCy
			Time from the begin- ning of thiolactone- HCy ad- ministration (days)	Time from the beginning of L-thyroxine administration (days)	Time from the beginning of L-thyroxine and thiolac- tone-HCy ad- ministra- tion (days)	Time from the begin- ning of Mercazolil administra- tion (days)	Time from the begin- ning of Mercazolil and thiolac- tone-HCy ad- ministra- tion (days)
			28	21	28	21	28
CBS, nmol H_2S /min*mg protein	Brain	0.35 \pm 0.02	0.21 \pm 0.02*	0.56 \pm 0.06*&	0.48 \pm 0.02*&	0.23 \pm 0.02*	0.18 \pm 0.04*
CAT, nmol H_2S /min*mg protein	Myocardium	0.18 \pm 0.02	0.09 \pm 0.02*	0.23 \pm 0.02&	0.28 \pm 0.02*&	0.11 \pm 0.03	0.14 \pm 0.05

notes: * – compare to the intact animals, $p < 0.05$;

& – compare to the group of animals administered with thiolactone-HCy, $p < 0.05$;

– compare to the group of animals administered with L-thyroxine, $p < 0.05$;

\$ – compare to the group of animals administered with Mercazolil, $p < 0.05$

Table 2. Activity (nmol/min*mg protein) of the enzymes of cysteine utilization in the brain and myocardium in cases of HHCy with different thyroid function in the rats ($M\pm m$; $n=8$)

Index nmol/ min*mg of protein	Groups of animals						
	Studied subject	Intact	Simulated HHCy	Simulated hyperthyroid- ism	Simulated hyperthyroid- ism + HHCy	Simulated hyperthy- roidism	Simulated hyperthyroid- ism + HHCy
			Time from the beginning of thiolactone- HCy adminis- tration (days)	Time from the beginning of L-thyroxine administra- tion (days)	Time from the beginning of L-thyroxine and thiolac- tone-HCy administra- tion (days)	Time from the begin- ning of Mercazolil administra- tion (days)	Time from the beginning of Mercazolil and thiolac- tone-HCy administra- tion (days)
			28	21	28	21	28
CDO	Brain	3.83± 0.31	2.45± 0.28	4.94± 0.06&	4.05± 0.20&#	2.72± 0.20*	2.14± 0.08*#
γ-GCL	Brain	1.46± 0.71	0.66± 0.10	1.64± 0.32	1.28± 0.08&	2.68± 0.59	1.17± 0.24
	Myocardium	4.05± 1.41	0.82± 0.24	8.63± 1.60	2.82± 0.20#	4.28± 1.95	2.28± 0.38#
SO	Brain	0.91± 0.22	0.28± 0.04*	2.38± 0.19*	0.81± 0.04#	0.56± 0.05*	0.43± 0.06#
	Myocardium	1.99± 0.24	1.32± 0.20	2.12± 0.31	1.3± 0.17	0.97± 0.24*	0.48± 0.1*&

notes: * – compare to the intact animals, $p<0.05$;

& – compare to the group of animals administered with thiolactone-HCy, $p<0.05$;

– compare to the group of animals administered with L-thyroxine, $p<0.05$;

§ – compare to the group of animals administered with Mercazolil, $p<0.05$

the control. The administration of Mercazolil into the animals with HHCy leads to a significant decrease of the activity of SO in the animals' brain (by 82% compare to the animals with hyperthyroidism). According to the results of our studies it has been established that experimental hypothyroidism causes decreased activity of SO in the myocardium by 51% compare to the control. The administration of Mercazolil into the animals with HHCy leads to decrease of the activity of SO in the myocardium by 76% compare to the control and by 64% compare to the group of animals with HHCy.

It is obvious that such changes in activity of the above-mentioned enzymes in the animals with HHCy and hypothyroidism should logically lead to a decrease in the level of cysteine and HCy in the blood. However, the opposite results have been established, which prove that prolonged administration of thiolactone-HCy into animals leads to a 34% increase in cysteine content compare to the control ($111.5 \pm 6.61 \mu\text{mol/L}$). Prolonged HHCy causes increase in the level of HCy in rats' blood (in 3.6 times on the 28th day compare to the control ($8.53 \pm 0.41 \text{ mmol/l}$)). Experimental hypothyroidism led to an increase in the concentration of HC in 2.6 times compare to the control group as well as the level of cysteine by 40% and 89% compare to the control and the group of animals with HHCy. The administration of Mercazolil into the animals with HHCy caused an increase in the concentration of total cysteine in 1.6 times. Hyperthyroidism reduced the level of total HCy in blood serum by 23% compare to the control and by 78% compare to the HHCy group. The simultaneous administration of L-thyroxine during 21 days into the animals with HHCy decreased the HCy level by 76% compare to the control. The simultaneous administration of Mercasoline into the animals with HHCy caused increase in

the HCy level in 4.5 times compare to the control and in 1.7 times compare to the group of animals with hypothyroidism. The simultaneous administration of L-thyroxine into the animals with HHCy led to an increase in the cysteine level by 47% compare to the control and by 26% compare to the animals with experimental hyperthyroidism.

The attained results comply with the literature to some extent. It has been presented that the hypothyroid modeling in rats by administration of propylthiouracil leads to a significant increase in total HCy, malondialdehyde, oxidized and reduced glutathione, and the level of nitric oxide in serum [9]. The authors suggest that hypothyroidism in rats causes development of HHCy and leads to oxidative stress, while folic acid, as an adjuvant, in treatment of hypothyroidism regulates these parameters.

Thus, in the cardiovascular system and in the brain of rats with hypothyroidism, a decreased activity of H₂S-producing enzymes was evidenced that led to decrease in the level of H₂S in blood by 26% compare to the control ($8.53\pm 0.41 \mu\text{mol/l}$). Hyperthyroidism caused an increase in H₂S levels by 64% compare to animals with HHCy ($64.8\pm 5.95 \mu\text{mol/L}$). The administration of L-thyroxine into the animals with HHCy caused decrease in H₂S level by 19% compare to the control and by 34% compare to the animals with hyperthyroidism ($108.4\pm 8.51 \mu\text{mol/l}$). Hypothyroidism led to a significant decrease in H₂S level (by 24% compare to the control). The simultaneous administration of Mercazolil into the animals with HHCy caused a 1.7-fold decrease in H₂S compare to the intact animals.

Conclusions. Prolonged administration of thiolactone-HCy into rats during 28 days causes a significant increase in the content of HCy and cysteine in blood with a simultaneous

decrease in H₂S level. Experimental hyperthyroidism leads to decrease in the content of Hcy, while hypothyroidism causes opposite changes: a significant increase in the content of Hcy and cysteine in serum as well as a decrease in H₂S level is evidenced. The simultaneous administration of L-tyroxin into the animals with HHCy decreases the level of Hcy and increases the level of cysteine, while the simultaneous administration of Mercasolil solution into the animals with HHCy causes increase in the content of Hcy, cysteine and a decrease in H₂S. In cases of HHCy simulated by administration of thiolactone-Hcy, the enzyme activity of CBS and SO in the rats' brain is inhibited, as well as the enzyme activity of CAT in the myocardium. Hyperthyroidism causes increased activity of CBS in the brain, and the CAT – only in the myocardium. At the same time, the simultaneous administration of L-tyroxin into the animals with HHCy leads to increase in the enzyme activity of CBS, CDO, γ -GCL and SO in the brain of the animals and increase of CAT and γ -GCL in the myocardium. Hypothyroidism in the animal brain causes a decrease in the activity of CBS, CDO and SO, while in the animals' myocardium the activity of only SO is reduced significantly. An increase in the content of Hcy and cysteine, a decrease in the level of H₂S in blood in cases of hypothyroidism, inhibition of desulfurase activity of enzymes in the brain and myocardium are significant markers for development of cardiovascular disorders and mortality in cases of hypothyroidism.

REFERENCES

1. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (2001.): za red. O. V. Stefanova. Kyiv. Avitsena, 528 c. [in Ukrainian]
2. Zaichko N.V., Pentiuk N.O., Melnyk A.V., Shtatko O.I. Pat. 45018 UA, ICP G 01 N33/00. Method for determination of production of hydrogen-sulphide in animal organs / Publ. 26.10.2009, Bul. N 20. (In Ukrainian).
3. Zaichko N.V., Pentiuk N.A., Pentiuk L.A., Melnik A.V., Shtatko E.I., Andrushko I.I. Determination of hydrogen sulfide in blood serum. Bulletin of Scientific Research. 2009; 1: 29-32. (In Ukrainian).
4. Cohen H.J., Fridovich I. Hepatic sulfite oxidase. Purification and properties // J. Biol. Chem. 1971.; 246 (2): 359-366.
5. Delitala A.P., Fanciulli G., Maioli M., Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease // Eur. J. Intern. Med. 2017.; 38: 17-24.
6. Djuric D., Jakovljevic V., Zivkovic V., Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2018.; 96 (10): 991-1003.
7. Gaitonde M.K. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acid // Biochem. J. 1967.; 104 (2): 627-633.
8. Ganguly P., Alam S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // Nutr. J. 2015., 14: 6.
9. Ibrahim W., Tousson E., El-Masry T., Arafat N., Akela M. The effect of folic acid as an antioxidant on the hypothalamic monoamines in experimentally induced hypothyroid rat // Toxicol Ind Health. 2012., 28 (3): 253-261.
10. Nechiporuk V., Zaichko N., Korda M., Melnyk A., Koloshko O. Sulphur-containing amino acids metabolism in experimental hyper- and hypothyroidism in rats // Georgian medical news. 2017., 10 (271): 96-102.
11. Orłowski M., Mrister A. Partial reaction by γ -glutamylcysteine synthetase and evidence for an activated glutamate intermediate // J. Biol. Chem. 1971., 246 (23): 7095-7105.
12. Stangl G.I., Weisse K., Dinger C., Hirche F., Brandsch C., Eder K. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2007.; 232 (1): 81-87.

SUMMARY

INFLUENCE OF CHRONIC HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON METABOLISM OF SULFUR CONTAINING AMINO ACIDS IN THE RATS' HEART AND BRAIN ON THE BACKGROUND OF HYPERTHYREOSIS AND HYPOTHYREOSIS

¹Nechiporuk V., ¹Mel'nyk A., ²Korda M., ¹Pentiuk N., ¹Kachula S.

¹National N.I. Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya;
²I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The effect of experimental HHCy on the processes of trans-sulfuration of sulfur amino acids in the tissues of heart and brain, the levels of Hcy, cysteine, H₂S in blood serum of experimental animals with hyperthyroidism and hypothyroidism has been studied in the research. The experiment was performed on white male rats with simulated HHCy, hyper- and hypothyroidism, HHCy with different thyroid function. In the heart, the activity of cysteine aminotransferase (CAT), γ -glutamate cysteine ligase (γ -GCL), sulfite oxidase (SO) was determined. In the brain, the activity of cystathionine- β -synthase (CBS), cysteine dioxygenase (CDO), GCL and SO was determined. In serum the total level of Hcy, cysteine and H₂S was evaluated. HHCy caused inhibition of transsulfuration pathway of cysteine in the brain that was evidenced by decreased activity of CBS and CAT in heart that caused increase in the level of Hcy and cysteine as well as decrease in the level of H₂S in blood serum.

Hyperthyroidism causes increased activity of CBS in brain and of CAT in heart. Hyperthyroidism leads to decrease in the level of Hcy in blood serum compare to the control, as well as increase in the level of H₂S compare to the group of animals with HHCy. Hypothyroidism causes inhibition of cysteine metabolism, decrease in of Hcy and cysteine levels. In cases of HHCy simulated by administration of thiolactone-Hcy the activity of CBS and SO in the brain of rats, and CAT in the heart is increased. Hyperthyroidism causes increase of the activity of the CBS, CDO, and SO in the brain, as well as CAT in the heart. At the same time, the simultaneous administration of L-tyroxin into the animals with HHCy leads to increase in the enzyme activity of CBS, CDO, γ -GCL and SO in the brain of the animals and increase of CAT and γ -GCL in the myocardium. Hypothyroidism in the brain of animals causes a decrease in the activity of the CBS, CAT and SO, and at the same time, the activity of SO only decreases in the myocardium of animals.

An increase in the level of Hcy and cysteine, a decrease in the level of H₂S in the blood of experimental animals during hypothyroidism, as well as inhibition of the transsulfuration enzyme activity in the brain and heart are significant markers of the development of cardiovascular pathologies and mortality associated with hypothyroidism.

Keywords: thyroid hormones, sulfur amino acids, desulfurisation, homocysteine, cysteine, hydrogen sulfide.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА МЕТАБОЛИЗМ
СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ В МИОКАРДЕ И МОЗГЕ КРЫС ПРИ ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗЕ

¹Нечипорук В.М., ¹Мельник А.В., ²Корда М.М., ¹Пентюк Н.О., ¹Качула С.О.

¹ВУЗ «Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова»;

²ВУЗ «Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского», Украина

Цель исследования - определить влияние экспериментального гипер- и гипотиреоза при гипергомоцистеинемии на процессы десульфурации серосодержащих аминокислот в ткани миокарда и мозга, содержание гомоцистеина, цистеина, H₂S в сыворотке крови экспериментальных животных.

Исследование выполнено на 48 аутобредных белых крысах-самцах, массой тела 150-180 гр, которым моделировали гипергомоцистеинемия (ГГЦ), гипер- и гипотиреоз, ГГЦ с разной функцией щитовидной железы. В миокарде определяли активность цистеин-аминотрансферазы (ЦАТ), γ -глутамилцистеинлигазы (ГГЦЛ), сульфит оксидазы (СО). В мозге определяли активность цистатионин- β -синтазы (ЦБС), цистеиндиоксигеназы (ЦДО), ГГЦЛ и СО. В сыворотке крови определяли общее содержание гомоцистеина (ГЦ), цистеина и H₂S.

ГГЦ вызвала нарушение функционирования ферментов катаболизма цистеина в мозге - ЦБС и в миокарде - ЦАТ, что привело к увеличению содержания ГЦ и цистеина и снижению уровня H₂S в сыворотке крови. Гипертиреоз вызвал

рост активности в мозге ЦБС и в миокарде - ЦАТ, уменьшение уровня ГЦ в сыворотке крови в сравнении с контролем и рост уровня H₂S в сравнении с группой животных с ГГЦ. Гипотиреоз вызывает угнетение процессов метаболизма цистеина, уровень ГЦ и цистеина. В условиях ГГЦ, моделируемой введением тиолактоногмоцистеина, в мозге крыс ингибируется активность ЦБС и СО, а в миокарде - ЦАТ. Гипертиреоз вызывает рост активности в мозге ЦБС, ЦДО и СО, а в миокарде - ЦАТ. В то же время параллельное введение L-тироксина животным с ГГЦ увеличивает активность ЦБС, ЦДО, ГГЦЛ и СО в мозге крыс, а в миокарде - только ЦАТ и ГГЦЛ. Гипотиреоз в мозге животных вызывает снижение активности ЦБС, ЦДО и СО, а в миокарде животных - только активности СО.

Увеличение содержания ГЦ и цистеина, снижение уровня H₂S в крови экспериментальных животных при гипотиреозе, а также угнетение десульфуративной активности ферментов в мозге и миокарде являются весомыми маркерами развития сердечно-сосудистых патологий и смертности при гипотиреозе.

რეზიუმე

ქრონიკული ჰიპერჰომოცისტეინემიის გავლენა გოგირდშემცველი ამინოჰაჰების მეტაბოლიზმზე ვირთაგვების მიოკარდიუმსა და ტვინში ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის დროს

¹ვ.ნეჩიპორუკი, ¹ა.მელნიკი, ²მ.კორდა, ¹ნ.პენტიუკი, ¹ს.კაჩულა

¹ვინიციას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი;

²ტერნოპილის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსპერიმენტული ჰიპერ- და ჰიპოთირეოზის გავლენის შეფასება გოგირდშემცველი ამინოჰაჰების დესუფურაციის პროცესებზე მიოკარდიუმსა და ტვინის ქსოვილში, ჰომოცისტეინის, ცისტეინის და H₂S-ის შემცველობაზე ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლის შრატში.

კვლევა ჩატარდა 48 თეთრ მამრ ვირთაგვებზე ჰიპერ-ჰომოცისტეინემიის, ჰიპო- და ჰიპერთირეოზის მოდელირებით, ასევე, ჰიპერჰომოცისტეინემიით ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის სხვადასხვა ხარისხის პირობებში. მიოკარდიუმში განისაზღვრა ცისტეინ-ამინტრანსფერაზა, γ -გლუტამილცისტეინლიგაზა და ოქსიდაზას სულფიტი; ტვინში - ცისტათიონინ- β -სინთაზას, ცისტეინდიოქსიგენაზას, γ -გლუტამილცისტეინლიგაზას და სულფიტის ოქსიდაზას აქტივობა; სისხლის შრატში - ჰომოცისტეინის, ცისტეინის და H₂S-ის საერთო რაოდენობა.

ჰიპერჰომოცისტეინემია იწვევდა ცისტეინის კატაბოლიზმის ფერმენტების ფუნქციონირების დარღვევას ტვინში - ცისტათიონინ- β -სინთაზასი, მიოკარდიუმში - ცისტეინ-ამინტრანსფერაზასი, რასაც მოსდევს სისხლის შრატში ჰომოცისტეინის და ცისტეინის შემცველობის

ზრდა და H₂S-ის შემცველობის შემცირება. ჰიპერთირეოზი იწვევს ტვინში ცისტათიონინ- β -სინთაზას და მიოკარდიუმში ცისტეინ-ამინტრანსფერაზას აქტივობის ზრდას. ჰიპერთირეოზი, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით, განაპირობებს ჰომოცისტეინის დონის შემცირებას სისხლის შრატში, ასევე, H₂S-ის რაოდენობის ზრდას ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე ჯგუფთან შედარებით. ჰიპოთირეოზი იწვევს ცისტეინის მეტაბოლიზმის პროცესების დათრგუნვას, ჰომოციტეინისა და ცისტეინის რაოდენობის შემცირებას. თიოლაქტონოჰომოცისტეინის შეყვანით მოდელირებულ ჰიპერჰომოცისტეინემიის პირობებში ვირთაგვების ტვინში ინჰიბირდება ცისტათიონინ- β -სინთაზა და ოქსიდაზას სულფიტი, მიოკარდიუმში კი - ცისტეინ-ამინტრანსფერაზა. ამავე დროს, L-თიროქსინის პარალელური შეყვანა ჰიპერჰომოცისტეინემიის მქონე ვირთაგვების ტვინში იწვევს ცისტათიონინ- β -სინთაზას, ცისტეინდიოქსიგენაზას, ცისტათიონინ- β -სინთაზას და ოქსიდაზას სულფიტის აქტივობის მომატებას, მიოკარდიუმში კი - მხოლოდ ცისტეინ-ამინტრანსფერაზასი და γ -გლუტამილცისტეინლიგაზასი. ჰიპოთირეოზი ცხოველების ტვინში იწვევს ცისტათიონინ- β -სინთაზას,

ცისტინოქსიგენაზას და ოქსიდაზას სულფიტის აქტივობის შემცირებას; ამავე დროს, ცხოველების მიოკარდიუმში მცირდება მხოლოდ ოქსიდაზას სულფიტის აქტივობა.

პომოცისტინის და ცისტინის შემცველობის ზრდა და H₂S-ის შემცირება ექსპერიმენტული ცხოველების

სისხლში ჰიპოთირეოზის დროს, ასევე, ტვინსა და მიოკარდიუმში ფერმენტების დესულფურაზული აქტივობის დათრგუნვა წარმოადგენს ჰიპოთირეოზის თანმხლები გულ-სისხლძარღვთა პათოლოგიისა და სიკვდილობის განვითარების მნიშვნელოვან მარკერს.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER 8 HOURS OF PRESERVATION BY MACHINE PERFUSION

^{1,2}Kordzaia D., ^{1,2}Khodeli N., ^{1,2}Chkhaidze Z., ¹Inauri N., ^{1,2}Tsomaia K., ²Gogiashvili L.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University (TSU); ²A. Natishvili Institute of Morphology, TSU, Georgia

Organ transplantation is one of the most promising and a prospective field of modern medicine as the replacement of the organs with unrecoverable diseases (irreversible changes) with the donor organs has no alternative so far. Transplantology involves many aspects: search for a donor organ, their preservation/transportation, surgery, postoperative immune problems management, legal issues, etc. Regardless of the advances in the last decade, search for donor organs remains a big problem throughout the World. In spite of the establishment of “Organ Banks”, the requirement on transplant organs significantly exceeds the capacities of their provision.

Since the beginning of the 21st century, extracorporeal life support (ECLS) has been intensively used as a method of circulatory support in the cases of cardiac arrest [3,9,15,28,32]. The method can be applied in the clinical setting as well as in the field (out of the hospital) conditions. Furthermore, the aggressive extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) has no alternatives for many critical situations [1,10,23,29]. According to the recent data, the method is considered to be the most effective, as it is completely justified from the point of view of pathogenesis [14,24,31]. The statistical data confirming that the cases of successful CPR exceed 60% on average – are encouraging, while the same indicator for the standard CPR varies within the range of 15% [4,6,16]. This effect is achieved due to the fact that the ECPR provides circulation more than 70% of the volume of all blood in the body and maintains the hemodynamic parameters (pressure, blood flow) and blood oxygenation within the normal range in the whole body (including vital organs). But in those remaining cases (about 40%), when ECPR can't restore cardiac activity due to already developed irreversible damage in the myocardium or brain, while death is ascertained, the deceased patients can be considered as potential donors - Cardiac Death Donor (CDD) or Brain Death Donor (BDD) [11,18,22,30,33]. However, it takes quite much time to notify and obtain the principle consent of the relatives and complete all clinical and legal documents to use CDD organs for the transplantation. The extended ECLS might provide CDD organ preservation “in situ” until the above-mentioned organizational, also ethical and religious problems should be decided. In recent years, to increase the pool of donor organs, the increased attention has been paid to the use of just CDD and BDD, since several desired organs can be obtained simultaneously [12,13,17,21,26,34]. Correspond-

ingly, the identification of safe time-terms during which the donor organs furnished with the ECLS do not undergo the changes not compatible with transplantation is extremely important. We aimed to provide the morphological assessment of the liver on the various time-periods of extracorporeal circulation in an experimental model.

Material and methods. The study was conducted on 6 sheep weighing 18-23 kg. The combined intravenous anesthesia and artificial ventilation of the lungs were used. The femoral artery and vein, also the urinary bladder were catheterized. The permanent monitoring of body temperature, weight, and electrocardiogram of the animal was conducted. Cardiac arrest was modeled by the direct current electrical discharge (5V) or by intravenous injection of 40,0 ml of 4% potassium chloride.

After 20 minutes of circulatory arrest, the aorta and right atrium were cannulated through the femoral artery and the femoral vein with special cannulas of 18 Fr and 20 Fr – correspondingly. Extracorporeal circulation was performed with a portable heart-lung bypass machine. The self-designed two-chamber pump powered by a pneumatic activator was used for the blood perfusion.

A frequency-controlled pulsator was placed in front of the filter in the arterial line (Fig. 1).

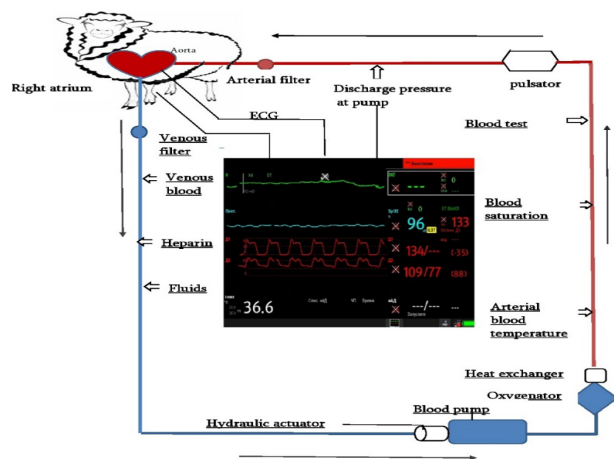


Fig. 1. A frequency-controlled pulsator

Table. Hemodynamic parameters during 8-hour preservation

Parameters Time	Frequency (beats/min)	Mean pressure in arterial line of machine (mmHg)	Mean pressure in femoral artery (mmHg)	Flow in arterial line of machine (ml/min)	Flow in femoral artery (ml/min)
Initial	118±15	0	90,4±6,6	-	22,6±5,4
4 th h	92±9	122,6±8,8	83,7±5,9	900,5±89,5	26,5±7,0
8 th h	98±9	130,8±10,5	80,0±4,3	1204,8±110,1	20,8±5,2

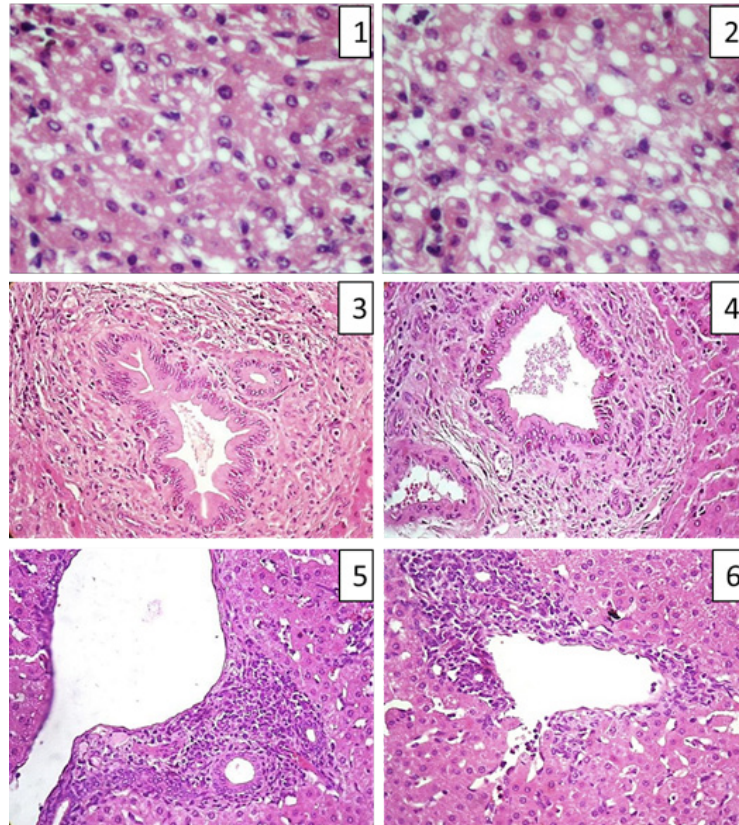


Fig. 2. Liver tissue histology on different terms of preservation by machine perfusion
Fragments of liver parenchyma with sd-MaS on the 4th (1) and ld-MaS on 8th (2) hours of preservation
by machine perfusion (PMP); Bile ducts on the 4th (3) and 8th (4) hours of PMP; No histological changes are observed;
Infiltration of portal triads with mononuclear cells on the 4th (5) and 8th (6) hours of PMP

The volume of the initial filling of the chambers was 750 ml. The perfused fluid consisted of saline (700 ml), glucose 10% (40 ml), sodium bicarbonate 8,4% (10 ml) and heparin (1000 IU/ml). The systemic artificial blood circulation was started with increased blood flow (1600 ml/min). The pulse rate was regulated from the “internal rhythm” of the device within 80-100 beats/min. During the perfusion-based preservation with the homologous blood, the body temperature was maintained within 38,5-39,0 C. The diuresis, transfusion volume and body weight were controlled. The levels of hemolysis, PH, BE, Hct, Hb, ACT, pO₂, pCO₂, ALT, AST, K⁺, and Na⁺ were determined in the blood.

Puncture biopsy of the liver was performed before starting of perfusion, as well as at 4th and 8th hours of the experiment (the Reusable Core Biopsy Instrument with Bard Magnum Biopsy Needles was used).

The histological slides were stained by H&E and assessed by standard criteria: level of steatosis (large-droplet macrovesicular steatosis [ld-MaS] and/or small-droplet macrovesicular steatosis [sd-MaS]) inflammatory infiltration of portal tracts with mono-

nuclear cells, bile ductules proliferation/periductal fibrosis, cholestasis, venous congestion and hepatocellular necrosis [5,7,19].

The cells with sd-MaS and ld-MaS were evaluated according to Choi et al. [7]. The cell marking, perimeters outlining and counting were conducted by Adobe Photoshop CS4 tools – taking into consideration the suggestions provided by Nativ et al. [25].

Results and their discussion. The duration of ECLS and perfusion-based preservation of the liver with the homologous warm (38,5-39,0 °C) blood was continued at least 8 hours. All this time the perfusion was carried out within physiological hemodynamic parameters (Table).

The perfusion was performed in a pulsating mode with a frequency of 92-98 beats per minute (Table). During the first four hours of perfusion in the apparatus, the average pressure was maintained within 122.6±8.8 mmHg, and the blood flow volume was within 900.5±89.5 ml/min. These same indicators were measured in the femoral artery, as an indicator of total systemic (including internal organs) blood circulation. The pressure in the femoral artery was 83.7±5.9 mmHg, and the blood flow volume was 26.5±7.0 ml/min (at the initial values of 90.4±6.6

mmHg and 22.6 ± 5.4 ml/min respectively). After 4 hours of perfusion and until the end of the experiment, both the pressure (130.8 ± 10.5 mmHg) and the blood flow volume (1204.8 ± 110.1 ml/min) were increased in the apparatus, however, these in the femoral artery remained at approximately same levels (80.0 ± 4.3 mmHg and 20.8 ± 5.2 ml/min, respectively).

Before the perfusion, no venous congestion, hepatocellular necrosis or Id-MaS were observed; Less than 3% of cells suffered sd-MaS; mononuclear portal infiltrates were found only in several areas. Mild mixed Id-MaS and sd-MaS was found in less than 5% and 10% of the hepatocytes accordingly on the 4th and 8th hours after “in situ” machine perfusion. Similarly the mild venous congestion was present in 1 out of 6 livers after 4-hours perfusion and in 2 out of 6 livers after 8-hours perfusion. The number of necrotic hepatocytes and portal triads infiltrated with mononuclear cells did not exceed 10% and 15% accordingly. However, there were no differences in the degree of biliary damage – cholestasis or ductular proliferation - correlating with the terms of the experiment.

An increase in pressure (on average by 18 mmHg) and volumetric blood flow (on average by 304 ml/min) in the apparatus after the fourth hour of perfusion was due to the fact that by this time there was practically no vascular tone and centralization of blood circulation began, which by some degree or another is observed in any cardiopulmonary bypass. However, due to the fact that we used pulsating perfusion, which provides the most physiological conditions of blood circulation in the vascular bed, hemohydrobalance disturbances were minimal. The above increase in pressure and blood flow in general perfusion allowed us to maintain these indicators in the femoral artery (and therefore in the internal organs) within the physiological norm throughout the entire 8-hour preservation (Table).

Histopathological evaluation of the donor liver tissue is an important tool for the prognosis of the organ functioning after transplantation, especially in case of marginal livers [27].

Pathologists play an increasing role in frozen section diagnosis of livers for transplantation as the demand for organs increases. Intraoperative consultation has immediate and significant consequences for the transplant recipient [20].

The steatosis is one of the risk factors for early graft dysfunction which develops in up to 10-50% of liver transplanted patients [2]. It was shown that steatosis is associated with increased risk of development of ischemia and correspondingly with worse clinical outcomes. The increased volume of hepatocytes due to fat accumulation is associated with deterioration of liver microcirculation. The last causes the decrease of ATP production and increase in lipid peroxidation [8].

Different centers use the different Protocols for histological assessment of donor livers for steatosis and other pathologies depended on elaborated experience. We have used the methodology described by Choi et al. [7]. The cells marking, outlining of the perimeters and counting of cells were conducted by Adobe Photoshop CS4 tools – taking into the consideration the suggestions provided by Nativ et al. [25].

Benign conditions that should not be confused with significant lesions are also presented in order to prevent unnecessary wastage of precious organs [20]. It is considered, that mild mononuclear portal inflammatory cell infiltrates, bile ductular proliferation, and cholestasis are nonspecific findings and do not preclude successful transplantation.

On the basis of all above-mentioned, the obtained results indicate that liver preserved by 8-hours machine perfusion undergoes the changes which might be quite compatible with success-

ful transplantation and satisfactory functioning of transplanted graft in the body of the recipient.

Conclusion. Taking into the account all internationally accepted criteria of donor liver histological assessment, 8-hour “in situ” perfusion of the liver in Cardiac Death Donors by using of the self-designed machine providing the pulsatile blood flow guarantees the satisfactory preservation of liver making it useful for successful transplantation.

Acknowledgment. The work was performed in the framework of the project “New Machine-Perfusion Organ Preservation “in situ” (experimental study)”, funded by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia

REFERENCES

1. Aissaoui N, El-Banayosy A, Combes A. How to wean a patient from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2015;41:902-905.
2. Angelico M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:295-297.
3. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Allen BS, Beyersdorf F, Kirsh MM. Sudden cardiac death: directing the scope of resuscitation towards the heart and brain. *Resuscitation* 2006;70:44-51.
4. Boller M, Fletcher DJ, Brainard BM, Haskins S, Hopper K, Nadkarni VM, Morley PT, et al. Utstein-style guidelines on uniform reporting of in-hospital cardiopulmonary resuscitation in dogs and cats. A RECOVER statement. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2016;26:11-34.
5. Cagle PT, Yerian L, Truong LD: Liver Donor Organ Evaluation. In: *Atlas of transplant pathology-PUB 124*. USA: College of American Pathologists, 2015; 145-148.
6. Choi DH, Kim YJ, Ryoo SM, Sohn CH, Ahn S, Seo DW, Lim JY, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3:132-138.
7. Choi WT, Jen KY, Wang D, Tavakol M, Roberts JP, Gill RM. Donor Liver Small Droplet Macrovesicular Steatosis Is Associated With Increased Risk for Recipient Allograft Rejection. *Am J Surg Pathol* 2017;41:365-373.
8. Chu MJ, Dare AJ, Phillips AR, Bartlett AS. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1713-1724.
9. Dunning J, Levine A. Best evidence topic report. Cardiopulmonary bypass and the survival of patients in cardiac arrest. *Emerg Med J* 2004;21:499-501.
10. Fagnoul D, Taccone FS, Belhaj A, Rondelet B, Argacha JF, Vincent JL, Backer DD. Extracorporeal life support associated with hypothermia and normoxemia in refractory cardiac arrest. *Resuscitation* 2013;84:1519-1524.
11. Hosgood SA, Barlow AD, Yates PJ, Snoeijs MG, van Heurn EL, Nicholson ML. A pilot study assessing the feasibility of a short period of normothermic preservation in an experimental model of non heart beating donor kidneys. *J Surg Res* 2011;171:283-290.
12. Hoyer DP, Mathe Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rauen U, Paul A, et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation* 2016;100:147-152.
13. Hoyer DP, Paul A, Minor T. Prediction of Hepatocellular Preservation Injury Immediately Before Human Liver Transplantation by Controlled Oxygenated Rewarming. *Transplant Direct* 2017;3:e122.

14. Kreibich M, Trummer G, Beyersdorf F, Scherer C, Forster K, Taunyane I, Benk C. Improved Outcome in an Animal Model of Prolonged Cardiac Arrest Through Pulsatile High Pressure Controlled Automated Reperfusion of the Whole Body. *Artif Organs* 2018;42:992-1000.
15. Kurusz M, Zwischenberger JB. Percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac emergencies. *Perfusion* 2002;17:269-277.
16. Lee SH, Jung JS, Lee KH, Kim HJ, Son HS, Sun K. Comparison of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation with Conventional Cardiopulmonary Resuscitation: Is Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Beneficial? *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;48:318-327.
17. Liu Q, Nassar A, Farias K, Buccini L, Mangino MJ, Baldwin W, Bennett A, et al. Comparing Normothermic Machine Perfusion Preservation With Different Perfusates on Porcine Livers From Donors After Circulatory Death. *Am J Transplant* 2016;16:794-807.
18. Machuca TN, Mercier O, Collaud S, Tikkanen J, Krueger T, Yeung JC, Chen M, et al. Lung transplantation with donation after circulatory determination of death donors and the impact of ex vivo lung perfusion. *Am J Transplant* 2015;15:993-1002.
19. Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K, Shaw BW, Jr. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation* 1993;56:1403-1409.
20. Melin C, Miick R, Young NA, Ortiz J, Balasubramanian M. Approach to intraoperative consultation for donor liver biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:270-274.
21. Mergental H, Perera MT, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, Stephenson BT, et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant* 2016;16:3235-3245.
22. Nakajima D, Chen F, Okita K, Motoyama H, Hijiya K, Ohsumi A, Sakamoto J, et al. Reconditioning lungs donated after cardiac death using short-term hypothermic machine perfusion. *Transplantation* 2012;94:999-1004.
23. Nakano H, Hirose Y, Mishima T, Nakazawa S, Sato Y, Kobayashi K. Emergency department initiation of percutaneous cardiopulmonary support for traumatic cardiac tamponade with coagulated pericardial effusion. *Injury Extra* 2014;45:29-31.
24. Napp LC, Kuhn C, Bauersachs J. ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock. *Herz* 2017;42:27-44.
25. Nativ NI, Chen AI, Yarmush G, Henry SD, Lefkowitz JH, Klein KM, Maguire TJ, et al. Automated image analysis method for detecting and quantifying macrovesicular steatosis in hematoxylin and eosin-stained histology images of human livers. *Liver Transpl* 2014;20:228-236.
26. Perera T, Mergental H, Stephenson B, Roll GR, Cilliers H, Liang R, Angelico R, et al. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transpl* 2016;22:120-124.
27. Rocio del Pilar López P. Histopathological Evaluation of Liver Donors: An Approach to Intraoperative Consultation during Liver Transplantation. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2016;30.
28. Shekar K, Mullany DV, Thomson B, Ziegenfuss M, Platts DG, Fraser JF. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. *Crit Care* 2014;18:219.
29. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Shelldrake J, Hockings L, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 2015;86:88-94.
30. Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN, Azad S, Binnie M, Chow CW, Chaparro C, et al. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:547-556.
31. Trummer G, Supady A, Beyersdorf F, Scherer C, Wengenmayer T, Umhau M, Benk C. Controlled automated reperfusion of the whole body after 120 minutes of Cardiopulmonary resuscitation: first clinical report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25:66.
32. Tseng YH, Wu TI, Liu YC, Lin PJ, Wu MY. Venoarterial extracorporeal life support in post-traumatic shock and cardiac arrest: lessons learned. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;22:12.
33. Wagner CE, Pope NH, Charles EJ, Huerter ME, Sharma AK, Salmon MD, Carter BT, et al. Ex vivo lung perfusion with adenosine A2A receptor agonist allows prolonged cold preservation of lungs donated after cardiac death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:538-545.
34. Zhang ZB, Gao W, Liu L, Shi Y, Ma N, Shen ZY. Development and Assessment of Normothermic Machine Perfusion Preservation for Extracorporeal Splitting of Pig Liver. *Ann Transplant* 2017;22:507-517.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER 8 HOURS OF PRESERVATION BY MACHINE PERFUSION

^{1,2}Kordzaia D., ^{1,2}Khodeli N., ^{1,2}Chkhaidze Z., ¹Inauri N., ^{1,2}Tsomaia K., ²Gogiashvili L.

¹I. Javakhishvili Tbilisi State University (TSU); ²A. Natishvili Institute of Morphology, TSU, Georgia

Patients with refractory cardiac arrest, who have undergone Extracorporeal Life Support (ECLS) for resuscitation, but have not achieved cardiac recovery, can be considered as potential donors (Cardiac Death Donors). In such cases, it takes time to notify and obtain the principle consent of the relatives and finalize the clinical and legal documents. During this time, prior to obtaining consent for the removal of organs, ECLS can be extended. In this case, the extracorporeal circulation implies organ preservation “in situ” until the ethical, religious and organizational problems should be decided. Correspondingly, the identification of safe time terms during which the donor organs do not suffer by the changes not compatible with transplantation is extremely important.

We aimed to study the morphological changes in the liver after 8 hours of extracorporeal circulation in experiments.

The investigation was performed on 6 sheep with simulated cardiac arrest and undergone 8-hours extracorporeal circulation with own blood by using of new portable perfusion apparatus, made on the basis of a universal volumetric blood pump of our own design. The device was connected to the body through the femoral artery and vein with special cannulas. The biopsy of the liver was performed before the starting of perfusion, and on 4 and 8 hours of the experiment. The histological slices were stained by H&E and were assessed by standard criteria: level of steatosis (large-droplet macrovesicular steatosis [ld-MaS] and/or small-droplet macrovesicular steatosis [sd-MaS]); mononuclear portal inflammatory cell infiltrates; bile ductular proliferation; cholestasis; venous congestion; hepatocellular necrosis. Before

the perfusion, no venous congestion, hepatocellular necrosis or Id-MaS were observed; Less than 3% of cells were suffered by sd-MaS; mononuclear portal inflammatory cell infiltrates were found only in several areas. Mild mixed Id-MaS and sd-MaS was found in less than 5 % and 10% of the cells accordingly on the 4 and 8 hours after in vivo Machine perfusion. Similarly the mild venous congestion was present in 1 out of 6 livers after 4-hours perfusion and in 2 out of 6 livers after 8-hours Perfusion. The number of necrotic hepatocytes and portal triads infiltrated with mononuclear cells did not exceed 10% and 15% accordingly. However, there were no differences in the degree of biliary damage – cholestasis or ductular proliferation - correlating with the terms of the experiment.

Taking into the consideration all internationally accepted criteria of donor liver histological assessment, 8-hour in vivo perfusion of the liver in Cardiac Death Donors by using of the machine of own design providing the pulsatile blood flow guarantees the satisfactory preservation of liver making it useful for successful transplantation.

Keywords: liver preservation, machine perfusion, macrovesicular steatosis, venous congestion.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ 8-ЧАСОВОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ КОНСЕРВАЦИИ

^{1,2}Кордзана Д.Дж., ^{1,2}Ходели Н.Г., ^{1,2}Чхаидзе З.А.,
¹Инаури Н.А., ²Цомаи К.Б., ²Гогиашвили Л.Е.

¹Тбилисский государственный университет им. И.Джавახишвили (ТГУ); ²Институт морфологии им. А. Натишвили, ТГУ, Грузия

Пациенты с рефрактерной остановкой сердца, которым была проведена экстракорпоральная поддержка жизнеобеспечения (ЭКПЖ) для реанимации, но не достигнуто восстановление сердца, могут рассматриваться в качестве потенциальных доноров, однако требуется время для уведомления и получения принципиального согласия родственников и оформления клинических и юридических документов. В течение этого времени, до получения согласия на удаление органов, ЭКПЖ может быть продлена. В этом случае экстракорпоральная циркуляция подразумевает сохранение органа «на месте» до тех пор, пока не будут решены вышеупомянутые проблемы. Соответственно, определение безопасных сроков, в течение которых донорские органы не страдают от изменений, несовместимых с трансплантацией, является чрезвычайно значимым.

Цель исследования - определить морфологические изменения в печени после 8-часового экстракорпорального кровообращения в эксперименте.

Исследование проведено на 6 овцах с имитацией остановки сердца и 8-часовым экстракорпоральным кровообращением собственной крови с использованием нового портального перфузионного аппарата, изготовленного на основе универсального объемного насоса крови собственной конструкции. Устройство соединено с телом через бедренную артерию и вену специальными канюлями, обеспечивающими пульсирующий кровоток. Биопсию печени проводили перед началом перфузии и спустя 4 и 8 часов. Гистологические срезы окрашивали H&E и оценивали по стандартным критериям: уровень стеатоза (крупнокапельный макровези-

кулярный стеатоз [Id-MaS] и/или мелкокапельный макровезикулярный стеатоз [sd-MaS]); мононуклеарные портальные инфильтраты воспалительных клеток; пролиферация желчных протоков; холестаз; венозный застой; гепатоцеллюлярный некроз.

До перфузии венозный застой, гепатоцеллюлярный некроз или Id-MaS не наблюдались. Менее 3% клеток страдали от sd-MaS. Мононуклеарные портальные инфильтраты воспалительных клеток обнаружены только в нескольких областях. Слабо выраженный смешанный Id-MaS и sd-MaS обнаружены в менее чем 5% и 10% клеток, соответственно, спустя 4 и 8 часов после машинной in vivo перфузии. Аналогично, слабо выраженная венозная гиперемия присутствовала в №1 из 6 образцах печени после 4-часовой перфузии и в №2 из №6 образцах печени после 8-часовой перфузии. Количество некротических гепатоцитов и портальных триад, инфильтрированных мононуклеарными клетками, не превышало 10% и 15%, соответственно. Различий в степени повреждения желчевыводящих путей (холестаз или пролиферация протоков), коррелирующих с условиями эксперимента не выявлено.

Согласно критериям гистологической оценки донорской печени, принятым на международном уровне, 8-часовая перфузия печени in vivo у доноров с "сердечной смертью" с использованием аппарата собственной конструкции, обеспечивающего пульсирующий кровоток, гарантирует удовлетворительную сохранность структуры печени и обеспечивает ее пригодность для успешной трансплантации.

რეზიუმე

ღვიძლის მორფოლოგიური ცვლილებები 8-საათიანი პერფუზიული კონსერვაციის შემდეგ

^{1,2}დ.კორძანია, ^{1,2}ნ.ხოდელი, ^{1,2}ზ.ჩხაიძე, ¹ნ.ინაური, ²კ.ცომაი, ²ლ.გოგიაშვილი

¹ივ.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი (თსუ); ²ანათიშვილის სახ. მორფოლოგიის ინსტიტუტი, თსუ, საქართველო

პაციენტები, რომლებსაც გულის რეფრაქტორული გაჩერება ჰქონდათ და ჩატარდათ სიცოცხლის ექსტრაკორპორული პერფუზიული უზრუნველყოფა (სეპუ), მაგრამ გულის აქტივობა ვერ აღდგა, შეიძლება მიხსნულ იქნენ პოტენციურ "გულით მკვდარ" დონორებად (გმდ). ასეთ შემთხვევებში ნათესავების ინფორმირებას, მათგან პრინციპული თანხმობის მიღებასა და საბოლოო იურიდიული და კლინიკური დოკუმენტაციის გაფორმებას საკმაოდ დრო ესაჭიროება, ამ ხნის განმავლობაში ორგანოს სიცოცხლისუნარიანობის გახანგრძლივება შესაძლებელია სისტემური პერფუზიით. ხელოვნური პერფუზია გულისხმობს ორგანოების in situ კონსერვაციას, რაც ეთიკური მოსახერხებელი არ უნდა გაგრძელდეს 12 საათზე მეტ ხანს.

მოდელირებული გულის გაჩერება განხორციელდა 6 ცხვარზე. გამოკვლეულია ღვიძლის მორფოლოგიური ცვლილებები 8-საათიანი სისტემური პერფუზიის შემდეგ. სისხლის მოდენა აპარატში ხდებოდა მარჯვენა წინაგულიდან სპეციალური კანულით, ხოლო ორგანიზმში გადატუმბვა - მუცლის აორტაში მოპულსაცე ნაკადით. სხეულის ტემპერატურას ვინარჩუნებდით 36,5-დან 38,0°C.

პერფუზიის დაწყებამდე ვენური სტაზი, ჰეპატო-ცელულური ნეკროზი ან Id-MaS არ დაფიქსირდა. sd-MaS-ს დაფიქსირდა უჯრედების 3%-ზე ნაკლებში. მონონუკლეური ანთებითი უჯრედების პორტული ინფილტრატები გამოვლინდა მხოლოდ რამდენიმე უბანში. მსუბუქად გამოხატული შერეული Id-MaS და sd-MaS აღინიშნა უჯრედების 5% და 10%-ზე ნაკლებ რაოდენობაში, შესაბამისად, 4 და 8-საათიანი *in vivo* პერფუზიის შემდეგ. ანალოგიურად, ზომიერი ვენური ჰიპერემია აღინიშნა 6-დან 1 შემთხვევაში 4-საათიანი პერფუზიის შემდეგ, ხოლო 6-დან 2 შემთხვევაში 8-საათიანი პერფუზიის შემდეგ. ნეკროზული ჰეპატოციტების და მონონუკლეური უჯრედებით ინფილტრირებული პორტული ტრიადების

რაოდენობა არ აღემატებოდა 10% და 15%, შესაბამისად. მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, რაიმე განსხვავება ბილიარული ტრაქტის დაზიანების ხარისხში – ქოლესტაზი ან სადინარების გაფართოება – რაც შეესაბამებოდა ექსპერიმენტის პირობებს არ დადგინდა.

დონორის ღვიძლის ჰისტოლოგიური შეფასების საერთაშორისო კრიტერიუმების გათვალისწინებით, "გულთ მკვდარ" დონორებში ღვიძლის 8-საათიანი *in vivo* პერფუზია, ჩვენს მიერ შემუშავებული მოპულსაცე სისხლმიმოქცევის აპარატის გამოყენებით, უზრუნველყოფს ღვიძლის დამაკმაყოფილებელ კონსერვაციას, რაც წარმოადგენს მისი შემდგომი წარმატებული ტრანსპლანტაციის წინაპირობას.

CONSEQUENCES OF MICROSEQUENCES OF MICROCIRCULATORY DISTURBANCES OF ORAL MUCOSA IN MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Fesenko D., ¹Glazunov O., ²Nakonechna O., ²Nazaryan R., ²Gargin V.

¹State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy", ²Kharkiv National Medical University, Ukraine

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by synovial hyperplasia and the destruction of cartilage and bone [14] which could be described as chronic destructive arthritis characterized by proliferating pannus, in which synovocyte proliferation, increased expression of extracellular matrix (ECM) proteins, immune cell infiltration, and neovascularization are characteristic findings [16].

Many methods of prevention of RA are created with point of view that cells of immune system are involved in pathogenesis with their central place [12] and injuring of microcirculatory bed (MCB). The diagnosis and management of the patient with RA must be performed with understanding of oral cavity involvement and periodontitis development as possible hypothesis about a link between periodontitis and rheumatoid arthritis [5] could be important key in relief of such patients. Till now many aspects of connection between periodontitis and rheumatoid arthritis are unexplored and there is a necessity for experimental investigation to clarify the pathogenesis of this disease, for understanding management of primary prevention and pathogenetically based treatment of patients with RA including their clinical manifestations in the oral cavity [5,10] and one of possible way could be correction of microcirculatory disturbance which needs verification for rheumatoid arthritis.

The aim of this study was to determine importance of microcirculatory disturbance of oral mucosa in modeling of rheumatoid arthritis.

Material and methods. We performed experimental investigation for a morphological study of the state of the tissues of the oral mucosa in RA in order to eliminate the influence of somatic pathology and the influence of social factors. An experimental study was conducted on 30 animals (laboratory white male mice of eight weeks of age). RA was simulated according to the method of Ikuro Kato in the modification proposed previously [6,7] using bovine serum albumin and picrylchloride. Mice were immunized by regular administration of an emulsion of 4 mg / ml of 1:1 bovine serum albumin and picrylchloride. Animals were injected with 0.1 ml of the emulsion intraspinally in the back and tail. Starting from day

21, the degree of arthritis induced by visual assessment of the paws and the surrounding area was evaluated every 5 days. Ankle edema was measured using digital calipers. Each paw was assessed on a scale from 0 to 4 as follows: 0 without visible changes; 1 - erythema and slight swelling; 2 - erythema and edema, extending to the ankles and one or two toes; 3 - erythema and edema, extending to the metatarsal joints and more than two toes; and 4 - ankylosing deformity with joint swelling. The scores for each paw were added to obtain a cumulative score from 0 to 16. Last stage (ankylosing deformity with joint swelling) was not obtained in any animal. Thus, animals with a formed RA were counted when there were balls from 4 to 12 (in 2 animals, the sum of points was less than 4 and they were excluded from conducting morphological studies). Further, the animals (28 mice) were divided into 3 groups (I, II, III) according to severity by principle described below (in the results of the study) depending on the sum of the points. Another 10 intact animals served as a control group. The animals were taken out of the experiment by the method of cervical dislocation in accordance with the Helsinki Declaration [8], European Convention for the protection of vertebrate animals (18.03.1986), European Economic Society Council Directive on the Protection of Vertebrate Animals (24.11.1986) after approval from the Regional Ethical Review Board at State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy" protocol №1 (15.01.2016).

The specimens of soft tissues of the oral cavity were stained with hematoxylin and eosin [2], according to van Gieson, according to Rego after the routine proceeding. The microscopic study was performed on a microscope "Olympus BX-41" with subsequent processing by the program "Olympus DP-soft version 3.2". Morphometric studies were performed in the gingival zone which was chosen for morphological interpretation. Volumes of specific vascular density in microcirculatory bed (MCB), specific density of connective tissue in lamina propria and specific area of tissue with ischemia were estimated for each group (%). Black area of tissue was detected as area of ischemia in slides staining according to Rego.

Statistical analysis of the study results was performed on a personal computer using Microsoft Excel and Statistica-10 database software. The criteria of non-parametric statistics were used in order to assess the significance of differences in sample populations. Statistical comparison was performed using Mann-Whitney test for statistical analysis. Spearman's rank correlation coefficient (r) was counted for measure of the strength of relationship between paired data [15]. The accepted level of significance was $p < 0.05$.

Results and their discussion. As a result of the performed experiment, we obtained 28 animals with visual assessment of the severity of induced arthritis of the paws and the adjacent area, which amount of balls was from 4 to 12. As mentioned above, the animals visually revealed the following changes: erythema and slight swelling; erythema and edema extending to the ankles and one or two toes; erythema and edema extending to the metatarsal joints and more than two fingers, while ankylosing deformity with swelling of the joint we were not able to achieve either the water case. Changes were uniform in the limbs in all selected animals, i.e. there were no animals that had 0 points on one limb and 2 or more points on the other limb. Changes in all four paws differed by no more than 1 point. There is principle of the final distribution of animals for the studied groups in Table 1.

Examination of the oral cavity of group of animals with simulated rheumatoid arthritis has revealed that the mucous membrane is pale, compacted, and no focal changes in the visible tissues. Modeling of rheumatoid arthritis did not change the microscopic organization of the oral mucosa and the oral mucosa is covered with a multi-layered squamous non-squamous epithelium with the exception of the gum surface. Already in the study of drugs stained with hematoxylin and eosin, there is a non-uniform thickness of the squamous epithelium, where on one side there are areas of its thinning to one or two rows of cells, on the other side of the zone of uneven thickening.

Signs of inflammatory changes, which are characterized by the presence of both focal and diffuse clusters of inflammatory cells among which lymphocytes predominate have been identified in groups with RA modeling. The presence of superficial damage of epithelial cells up to the appearance of single erosive defects is noted. Most epithelial cells of the superficial layer are characterized by pronounced vacuolization of the cytoplasm, which is commonly regarded as a manifestation of hydropic dystrophy. Basal epithelial cells are high, narrow, which, apparently, is a consequence of their proliferative activity. At the same time in all layers of the epithelium there is a moderately pronounced edema.

Morphofunctional state of the MCB has been changed in all groups with RA modeling in comparison with the control group with pronounced disorder observed in the vessels of the periodontium. The vasculature has been characterized by uneven blood filling with background of desolate vessels that have fallen lumens and presence of sharply expanded blood-filled capillaries. Mucoïd and fibrinoid swelling have been observed. Endotheliocytes are flattened more often, with signs of desquamation. Simultaneously signs of sclerotic processes have been noted in perivascular space in lamina propria. Vascular density of MCD is decreased with depending of RA severity from $17.28 \pm 1.91\%$ to $5.76 \pm 1.01\%$ (table 2) according to morphometric studies in comparison with the intact group ($p < 0.05$). Spearman's rank coefficient indicates a strong correlation relationship between specific densities of MCB vessels and RA severity ($r = 0.74$).

Important data have been revealed in lamina propria of the mucosa with muscular lamina involvement in slides stained according to Rego: the intensely stained black or dark gray foci have been detected in different tissue structures that are an indicator of ischemia development. Spearman's rank coefficient indicates a strong correlation relationship between ischemic area and RA severity ($r = 0.72$). It could be connected with changes in MCB and Spearman's rank coefficient confirms it ($r = 0.82$). Development of sclerotic changes in the lamina propria of the mucosa could be consequences of described changes with increased area of connective tissue from $21.37 \pm 2.82\%$ to $34.97 \pm 2.26\%$ in severe cases. Spearman's rank coefficient proves connection of described processes ($r = 0.71$).

As result of our work we can corroborate that the pathogenesis of RA includes changes in MCB and connective tissue that is important for oral mucosa as it had been described in previously published works [4, 13]. Disorganization of connective tissue, disturbance of MCB development, consequences of ischemic injuries are important for development of periodontitis. We have shown that vascular dysfunction may link development of hypoxia with activation of connective tissue that leads to sclerotic changes in oral mucosa. Sclerotic process is final stage of oral mucosa transformation as hypoxic injuring of tissue is realized in inflammation with appearance signs of periodontitis as changes in epithelium and lamina propria as it was described before [1,3,19].

Our results are combined with previously published works about development of periodontal pathology in rheumatoid arthritis. Pathogenesis of periodontal inflammation might involve inhibition of cell death, through the apoptotic factors, due to the DNA damage by the product of catalysis [9,11] with highest levels activity found at sites of chronic inflammation.

Table 1. The distribution of animals in the studied groups

Groups	Options for the distribution of the sum of points on the limbs	Sum of points		
		4-6	7-9	10-12
I	1111	2		
	1112	3		
	1122	4		
II	1222		4	
	2222		4	
	2223		3	
III	2233			4
	2333			3
	3333			1
Total	28 animals:	9	11	8

Table 2. Changes of the oral mucosa in different severity of rheumatoid arthritis

Index	Intact	I	II	III	RA (all)
Specific vascular density MCB (%)	17,28±1,91	12,75±1,06	9,02±0,88*	5,76±1,01*	9,18±1,21*
Specific density of connective tissue (%)	21,37±2,82	25,86±1,18	29,98±1,92*	34,97±2,26*	30,27±1,48*
Specific area of tissue with ischemia (%)	5, 42±0,71	15,19±1,14*	20,70±1,34*	24,14±1,68*	20,01±1,24*

* $p < 0.05$ significant difference between groups with RA modeling and intact animals.

We suggest and support [18] that a synthesis of current and emerging therapeutic interventions might provide the basis for an improved strategy aimed at preventing MCB injuries that is logical and attractive, but requires further investigation in oral cavity relation. Continue of performed investigation could be connected with enhancement of microcirculatory function in RA and reducing hypoxic influence [11,17]. Inflammatory process in the oral cavity could be characterized by morphological picture with inflammatory, degenerative, microcirculatory changes which are accompanied by disturbance of nitric oxide synthase with significant disturbance of its activity [18] and changes in antioxidant balance [9] that also could be used in creation of preventive measures directed for correction of oral status patients with rheumatoid arthritis.

Conclusion.

1. Disturbance of oral mucosae microvasculature is formed in rheumatoid arthritis with strong correlation relationship between specific densities of microcirculatory bed vessels and rheumatoid arthritis severity ($r=0.74$).

2. Development of ischemic area indicates strong correlation relationship between ischemic area and rheumatoid arthritis severity also ($r=0.72$) and it could be connected with changes in microvasculature ($r=0.82$). Development of sclerotic changes in the lamina propria of the mucosa could be characterized by increased area of connective tissue from 21.37±2.82% to 34.97±2.26 %.

REFERENCES

- Akhavani MA, Madden L, Buyschaert I, Sivakumar B, Kang N, Paleolog EM. Hypoxia upregulates angiogenesis and synovial cell migration in rheumatoid arthritis. // *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R64.
- Avwioro G. Histochemical Uses Of Haematoxylin - A Review. // *JPCS*, (2011) 1, 24-34.
- Denga O, Pyndus T, Gargin V, Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of microcirculatory bed of oral cavity. // *Georgian Med News*. 2017 Dec;(273):99-104.
- Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. // *Angiogenesis*. 2015 Oct;18(4):433-48.
- Eriksson K, Nise L, Kats A, Luttrupp E, Catrina AI, Askling J, Jansson L, Alfredsson L, Klareskog L, Lundberg K, Yucel-Lindberg T. Prevalence of Periodontitis in Patients with Established Rheumatoid Arthritis: A Swedish Population Based Case-Control Study. // *PLoS One*. 2016 May 20;11(5):e0155956.
- Hirose J, Tanaka S. [Animal models for bone and joint disease. CIA, CAIA model] // *Clin Calcium*. 2011 Feb;21(2):253-9.
- Kato I, Endo-Tanaka K, Yokokura T. Suppressive effects of the oral administration of Lactobacillus casei on type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. // *Life Sci*. 1998;63(8):635-44.
- Kovach I, Buniatian K, Makarevych A, Verbyts'ka A, Gargin V. Influence of tricalcium silicate on course of traumatic pulpitis. // *Georgian Med News*. 2018 Mar;(276):130-134.
- Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gar-

gin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. // *Georgian Med News*. 2017 Mar;(264):115-119.

- Kriebel K, Hieke C, Müller-Hilke B, Kreikemeyer B. Oral Biofilms from Symbiotic to Pathogenic Interactions and Associated Disease -Connection of Periodontitis and Rheumatic Arthritis by Peptidylarginine Deiminase. // *Front Microbiol*. 2018 Jan 30;9:53.
- Kuzenko EV, Romaniuk AN, Politun AM, Moskalenko RA. [Pathogenesis of periodontal cell DNA damage during periodontitis]. // *Georgian Med News*. (2013) Apr;(217):57-61.
- Lee JY, Choi JK, Jeong NH, Yoo J, Ha YS, Lee B, Choi H, Park PH, Shin TY, Kwon TK, Lee SR, Lee S, Lee SW, Rho MC, Kim SH. Anti-inflammatory effects of ursolic acid-3-acetate on human synovial fibroblasts and a murine model of rheumatoid arthritis. // *Immunopharmacol*. 2017 Aug;49:118-125.
- MacDonald IJ, Liu SC, Su CM, Wang YH, Tsai CH, Tang CH. Implications of Angiogenesis Involvement in Arthritis. // *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 10;19(7).
- McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. // *Nat. Rev. Immunol*. 7 (2007) 429-442.
- Myers J.L.; Well A.D. Research Design and Statistical Analysis (2nd ed.). Lawrence Erlbaum. 2003. p. 508.
- Nam EJ, Kang JH, Sung S, Sa KH, Kim KH, Seo JS, Kim JH, Han SW, Kim IS, Kang YM. A Matrix Metalloproteinase 1-Cleavable Composite Peptide Derived From Transforming Growth Factor Inducible Gene h3 Potently Inhibits Collagen-Induced Arthritis // *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1753-63.
- Nazaryan R, Iskorostenskaya O, Gorenskaya O, Volkova N, Gargin V. Interrelation of the gene 4DKN1A (RS 1801270) polymorphic state and level of development of caries in children with down syndrome. // *Georgian Med News*. 2018 Feb;(Issue):112-116.
- Nazaryan R.S., Kryvenko L.S., Gargin V.V. The role of nitric oxide synthase in the modulation of the immune response in atopic disease. // *The New Armenian Medical Journal*. 2017; Vol.11, 2:52-57.
- Ozcaka O, Alpoz E, Nalbantsoy A, Karabulut G, Kabasakal Y. Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in primary sjogren syndrome and rheumatoid arthritis. // *J Periodontol*. 2018 May 11. [Epub ahead of print].

SUMMARY

CONSEQUENCES OF MICROSEQUENCES OF MICRO-CIRCULATORY DISTURBANCES OF ORAL MUCOSA IN MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS

¹Fesenko D., ¹Glazunov O., ²Nakonechna O., ²Nazaryan R., ²Gargin V.

¹State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy",
²Kharkiv National Medical University, Ukraine

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by synovial hyperplasia and the destruction of cartilage and bone with unclear morphogenesis

of pathological changes in oral cavity. Simultaneously microcirculatory disturbance is important link of pathogenesis in many pathological conditions in oral cavity with inflammatory consequences. The aim of this study was to determine importance of microcirculatory disturbance of oral mucosa in modeling of rheumatoid arthritis.

Experimental investigation has been performed with modeling RA on laboratory white male mice according to described before method. Investigated groups were formed according to severity manifestation as ankle changes using digital calipers measuring. The specimens of soft tissues of the oral cavity were stained with hematoxylin and eosin, according to van Gieson, according to Rego after the routine proceeding. Morphometric studies were performed with estimation of volumes of specific vascular density in microcirculatory bed, density of connective tissue in lamina propria and area of tissue with ischemia.

It was detected that disturbance of oral mucosae microvasculature is formed in rheumatoid arthritis with strong correlation relationship between specific densities of microcirculatory bed vessels and rheumatoid arthritis severity ($r=0.74$). Development of ischemic area indicates strong correlation relationship between ischemic area and rheumatoid arthritis severity also ($r=0.72$) and it could be connected with changes in microvasculature ($r=0.82$). Development of sclerotic changes in the lamina propria of the mucosa could be characterized by increased area of connective tissue from $21.37 \pm 2.82\%$ to $34.97 \pm 2.26\%$.

Keywords: rheumatoid arthritis, oral mucosa, periodontitis, histology, experiment.

РЕЗЮМЕ

ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

¹Фесенко Д.В., ¹Глазунов О.А., ²Наконечная О.А.,
²Назарян Р.С., ²Гаргин В.В.

¹Днепропетровская медицинская академия; ²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием, характеризуется синовиальной гиперплазией и разрушением хряща и кости с неясным морфогенезом патологических изменений в полости рта. Нарушение микроциркуляции является значимым звеном патогенеза при многих патологических состояниях полости рта с воспалительными последствиями.

Целью данного исследования явилось определение значения нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта при моделировании ревматоидного артрита.

Экспериментальное исследование выполнено путем моделирования РА на 30 лабораторных белых мышках-самцах в возрасте 8 недель. Исследуемые группы сформированы в соответствии с выраженностью тяжести в виде изменений лодыжки с использованием цифровых измерителей. Микропрепараты мягких тканей ротовой полости после рутинной проводки окрашивали гематоксилином и эозином, по Рего и Ван Гизону. Морфометрические исследования проводили с оценкой объемов удельной плотности сосудов микроциркуляторного русла, плотности соединительной ткани в собственной пластинке слизистой и площади ткани с ишемией.

Выявлено, что при РА формируется нарушение циркуляции слизистой ротовой полости с сильной корреляционной зависимостью между удельной плотностью сосудов микроциркуляторного русла и тяжестью ревматоидного артрита ($r=0,74$). Развитие ишемии указывает на сильную корреляционную связь между площадью ишемии и тяжестью ревматоидного артрита ($r=0,72$), что, по всей вероятности, связано с изменениями в микроциркуляторном русле ($r=0,82$). Развитие склеротических изменений в собственной пластинке слизистой оболочки характеризуется увеличением площади соединительной ткани с $21,37 \pm 2,82\%$ до $34,97 \pm 2,26\%$.

რეზიუმე

პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის მიკროცირკულაციის დარღვევის შედეგები რევმატოიდული ართრიტის მოდელირების დროს

¹დ.ფესენკო, ¹ო.გლაზუნოვი, ²ო.ნაკონეჩნაია, ²რ.ნაზარიანი, ²ვ.გარგინი

¹დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკადემია; ²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

რევმატოიდული ართრიტი ქრონიკული ანთებითი აუტოიმუნური დაავადებაა, რომელსაც ახასიათებს სინოვიური ჰიპერპლაზია, ძვლისა და ხრტილის დაშლა და პირის ღრუში უცნობი მორფოგენეზის პათოლოგიური ცვლილებების განვითარება. ამასთანავე, მიკროცირკულაციის დარღვევა წარმოადგენს პათოგენეზის მნიშვნელოვან რგოლს პირის ღრუს ბევრი დაავადების პათოგენეზში ანთებითი შედეგებით.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის მიკროცირკულაციის დარღვევის მნიშვნელობის გარკვევა რევმატოიდული ართრიტის მოდელირების დროს.

ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარდა რევმატოიდული ართრიტის მოდელირების გზით 30 ლაბორატორიულ თეთრ მამრ ვირთაგებზე 8 კვირის ასაკში. საკვლევი ჯგუფები შეიქმნა კოჭის მიდამოში განვითარებული და ციფრული გამზომი ხელსაწყოებით შეფასებული ცვლილებების სიმძიმის მიხედვით. პირის ღრუს რბილი ქსოვილების მიკროპრეპარატები იღებებოდა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, რეგოს და ვან გიზონის მიხედვით. მორფომეტრიული კვლევები ჩატარდა სისხლძარღვების მიკროცირკულაციური კალაპოტის ხვედრითი სიმჭიდროვის, ლორწოვანის გარსის საკუთარ ფირფიტაში შემაერთებული ქსოვილის სიმჭიდროვის და იშემიური ქსოვილის ფართობის შეფასებით.

დადგენილია, რომ რევმატოიდული ართრიტის დროს პირის ღრუს ლორწოვან გარსში ვითარდება ცირკულაციის დარღვევა ძლიერი კორელაციური კავშირით მიკროცირკულაციური სისხლძარღვების ხვედრით სიმჭიდროვესა და რევმატოიდული ართრიტის სიმძიმეს შორის ($r=0,74$). იშემიის განვითარება მიუთითებს ძლიერი კორელაციური კავშირზე იშემიის ფართობსა და რევმატოიდული ართრიტის სიმძიმეს შორის ($r=0,72$), რაც შესაძლოა დაკავშირებულია ცვლილებებთან მიკროცირკულაციურ კალაპოტში ($r=0,82$). სკლეროზული ცვლილებები ლორწოვანი გარსის საკუთარ ფირფიტაში ხასიათდება შემაერთებული ქსოვილის ფართობის ზრდით $21,37 \pm 2,82\%$ -დან $34,97 \pm 2,26\%$ -მდე.

ASSESSMENT OF THE LIPID PEROXIDE OXIDATION PROCESSES
AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE TREATMENT OF RATS THERMAL BURNING
BY DOXYCYCLINE AS A SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN EXPERIMENT

Iermolenko T., Aleksandrova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Free radical oxidation under physiological conditions refers to normal metabolic processes; reactive oxygen species (ROS) in low concentrations have a various physiological effect [1-3]. Oxygen radicals contribute to the induction of lipid peroxidation (LPO), the function of which is to update cell membrane phospholipids as well as regulate their permeability [4-6]. One of the primary physiological functions of ROS is the activation of a number of membrane proteins, immunoglobulins, as well as enzymes involved in the metabolism and synthesis of macroergic compounds in the cell [7,8]. Products of free radical reactions and LPO are involved in the biosynthesis of prostaglandins, hormones, leukotrienes, thromboxane A₂. However excessive generation of reactive oxygen species with depletion of antioxidant reserves resulting in lipid peroxidation have been implicated in programmed cell death pathways and development of various pathological processes [9-11].

Thermal injury is a severe form of pathology and is manifested not only by the development of local vascular tissue changes, but also by the formation of a systemic inflammatory response syndrome associated with increased formation of reactive oxygen species [12-14]. As a result of excessive activity of free radical processes and the lack of adequate growth of antioxidant protection, toxic decomposition products accumulate, which leads to serious metabolic disorders, the formation of oxidative stress, and can also be a factor that inhibits the activity of proteinase inhibitors [15-17]. Therefore, the problem of studying the mechanisms of correction of free radical oxidation processes and the activity of antioxidant system (AOS) enzymes in a burn wound is relevant [18-21].

Doxycycline as a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases (IMMP) is known to inhibit protein breakdown. Excessive proteolysis leads to disruption of wound healing processes, including burns [22,23]. However, the state of the prooxidant system and the activity of AOS enzymes in the treatment of thermal burns with doxycycline as an IMMP have not been studied in modern literature. In this regard, the purpose of our study was to study the effect of the investigational drug on LPO and changes in the activity of the AOS.

Material and methods. Studies were performed on 144 rats of the WAG population weighing 200-250 g. Experiments were conducted in the laboratory of Department of Pharmacology and Prescription writing (Kharkiv National Medical University, Ukraine).

On the shaved part of the back thigh under the thiopental anesthesia a thermal burn was caused. All experiments were conducted according to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Strasbourg, 1986] and according to the guidelines of the State Expert Center Ministry of Health of Ukraine (Protocol № 9 meeting of the Commission on Ethics and Bioethics KhNMU, 03.12.2014).

The animals were divided into 6 groups of 24 individuals in each group. The first group - intact animals, the second (control) - rats with thermal burn without treatment, rats of the third group were administered thiotriazoline at a dose of 30 mg/kg (reference drug), the fourth group - methyluracil at a dose of 0.126

mg/kg (reference drug), the fifth and the sixth group - the synthetic IMMP - doxycycline at doses of 2.5 mg/kg and 30 mg/kg, respectively. Preparations were administered orally in starch suspension immediately after thermal exposure and daily during the entire experiment period (28 days). Observations of the healing processes of burn wounds were carried out on the 7th, 14th, 21st, and 28th days.

The state of LPO was assessed by the level of diene conjugates (DC) according to the method of Stalnoy I.D in modification Skornyakova V.I. et al. and the level of TBA - active products (TBA-AP) according to the method of Uchiyama M., Michara M. modified by Volchegorsky I.A. et al. on the test with TBA. Catalase activity was determined by the method based on the ability of hydrogen peroxide (H₂O₂) to form a stable colored complex with molybdenum salts, the activity of ceruloplasmin (CP) in serum was determined by Houchin O. in a modification of Mzhelskaya T.I. et al. Statistical processing of the data was performed by standard statistical methods. Research results were processed by variation biomedical statistics methods using t-Student criteria by computer program "Statistica 6,0".

Doses of referent drugs were determined according to the instructions for medical use of the considering a specific sensitivity factor according to Yu. R. Rybolovlev's method. The introduction of doxycycline was carried out according to the recommended earlier studies of Brown D.L. (2004) at a dose of 2.5 mg/kg and Michelle P.B. (2002) at a dose 30 mg/kg.

Results and their discussion. According to the obtained experimental data, presented in Table 1, the level of DC in the serum of intact animals was 19.31±1.02 mmol/l.

The study of the level of DC in the serum of animals with thermal burn without treatment, showed its increase during the whole time of the study compared with intact animals. So, on the 7th day the level of DC increased by 69.0%, on the 14th - 28th day on average by 36.0%.

Doxycycline in both doses unidirectionally influenced the level of DC in the blood: it did not significantly change it in the first three weeks of observation compared to the control, but by the 28th day there was a sharp decrease in the primary LPO products. Only under the influence of doxycycline on the 28th day after the thermal damage, the level of DC in the blood was significantly lower than in the group without treatment (by 25.0%), which may indicate a positive effect of the studied drug on excessive activity of LPO.

The use of thiotriazoline resulted in a decrease in the level of DC in the first week compared with the control (by 16.0%). On the 14th - 21st day, the concentration of primary LPO products was at the control level, on the 28th day it was not significantly different from that of intact animals.

Under the influence of methyluracil, there was no significant decrease in the concentration of DC in the blood compared with the group without treatment. Only on the 28th day, the level of DC decreased, reaching the level of intact rats.

The level of TBA-AP in the serum of animals not treated was increased during the whole experiment period (7th day - by 63.0%, 14th day - by 42.0%, 21 day - by 20.0%, day 28 - by 12.0%).

Table 1. Influence of doxycycline on the DC level in blood serum (mmol /h × l) of rats with burn wound (n = 6)

Group	Time of observation (days)			
	7-th	14-th	21-st	28-th
Intact	19,31±1,02			
Control	32,61±1,27 ^a	27,73±2,18 ^a	25,92±3,17 ^a	24,86±2,59 ^a
thiotriazoline 30 mg/kg	27,43±1,20 ^{a,b}	26,46±0,71 ^a	25,57±0,74 ^a	20,64±0,73
methyluracil, 0,126 mg/kg	29,06±2,19 ^a	26,30±1,56 ^a	23,85±1,05 ^a	20,14±0,64
doxycycline, 2,5 mg/kg	27,76±3,66 ^a	24,85±1,81 ^a	22,79±1,39 ^a	18,70±1,41 ^b
doxycycline, 30 mg/kg	28,42±3,55 ^a	26,56±0,57 ^a	23,07±0,91 ^a	18,57±1,03 ^b

notes: 1.^a- the reliability of differences in comparison with intact rats, $p < 0,05$; 2. ^b-the reliability of differences in comparison with control, $p < 0,05$; 3. ^c-the reliability of differences in comparison with thiotriazoline, $p < 0,05$; 4. ^d- the reliability of differences in comparison with methyluracil, $p < 0,05$

Table 2. Influence of doxycycline on the TBA-AP level in blood serum (mmol /h × l) of rats with burn wound (n=6)

Group	Time of observation (days)			
	7-th	14-th	21-st	28-th
Intact	3,50±0,29			
Control	5,70±0,09 ^a	4,97±0,35 ^a	4,20±0,19 ^a	3,92±0,18 ^a
thiotriazoline 30 mg/kg	5,15±0,36 ^a	4,50±0,28 ^a	3,88±0,30	3,59±0,20
methyluracil, 0,126 mg/kg	5,18±0,29 ^a	4,51±0,44 ^a	4,36±0,61 ^a	3,31±0,10 ^b
doxycycline, 2,5 mg/kg	5,19±0,42 ^a	4,60±0,27 ^a	4,47±0,24 ^a	3,18±0,13 ^b
doxycycline, 30 mg/kg	4,97±0,28 ^{a,b}	3,75±0,40 ^b	3,32±0,16 ^b	3,11±0,33 ^b

notes: 1. ^a- the reliability of differences in comparison with intact rats, $p < 0,05$; 2. ^b-the reliability of differences in comparison with control, $p < 0,05$; 3. ^c-the reliability of differences in comparison with thiotriazoline, $p < 0,05$; 4. ^d- the reliability of differences in comparison with methyluracil, $p < 0,05$

Table 3. Influence of doxycycline on the catalase level in blood serum (mmol /h × l) of rats with burn wound (n=6)

Group	Time of observation (days)			
	7-th	14-th	21-st	28-th
Intact	3,97±0,18			
Control	2,12±0,16 ^a	2,82±0,09 ^a	3,18±0,31 ^a	3,60±0,44
thiotriazoline 30 mg/kg	2,36±0,13 ^a	2,78±0,56 ^a	3,53±0,23	3,95±0,16
methyluracil, 0,126 mg/kg	2,21±0,35 ^a	3,07±0,12 ^a	3,68±0,21	3,92±0,17
doxycycline, 2,5 mg/kg	2,41±0,33 ^a	3,30±0,23 ^{a,b}	3,54±0,18	4,14±0,11
doxycycline, 30 mg/kg	2,37±0,17 ^a	3,11±0,28 ^a	3,44±0,46	4,16±0,15

notes: 1. ^a- the reliability of differences in comparison with intact rats, $p < 0,05$; 2. ^b-the reliability of differences in comparison with control, $p < 0,05$; 3. ^c-the reliability of differences in comparison with thiotriazoline, $p < 0,05$; 4. ^d- the reliability of differences in comparison with methyluracil, $p < 0,05$

Doxycycline at a dose of 2.5 mg / kg contributed to a significant decrease in the level of TBA-AP by day 28 (by 19.0%), that is, it showed an effect at the level of methyluracil.

The level of TBA-AP was most actively reduced under the influence of doxycycline at a dose of 30 mg / kg. This was confirmed by the fact that starting from the 2nd week and until the end of the experiment, it did not differ from that of intact animals, while remaining below the level of TBA-AP in the control group throughout the entire observation period, which may indicate a positive effect of the studied drug on excessive activity of the LPO (Table 2).

Under the influence of thiotriazoline, the level of TBP-AP decreased from the 21st day. During this period, as well as on the

28th day, the concentration of TBA-AP did not differ from the values of intact rats.

Methyluracil resulted in the normalization of the secondary products of LPO only by the 28th day, while their level was significantly lower than the control group by 1.2 times.

Thus, based on the above, we can assume a positive therapeutic effect of doxycycline in correcting the excessive activity of free radical oxidation during a thermal burn by the most active decrease in the level of DC (regardless of dose) and TBA-AP of peripheral blood (at a dose of 30 mg / kg) by the end of the experiment.

In the study of the activity of the antioxidant system enzyme - catalase in the blood of animals in the control group, a decrease

Table 4 Influence of doxycycline on the catalase level in blood serum (mmol /h × l) of rats with burn wound (n=6)

Group	Time of observation (days)			
	7-th	14-th	21-st	28-th
Intact	114,40±2,80			
Control	86,77±4,38 ^a	81,96±6,64 ^a	84,88±12,14 ^a	100,52±4,53 ^a
thiotriazoline 30 mg/kg	97,42±15,62 ^a	90,27±19,44 ^a	102,32±6,58	120,46±18,74
methyluracil, 0,126 mg/kg	85,70±7,36 ^a	99,55±5,43 ^{a,b}	110,44±10,66	114,26±10,42
doxycycline, 2,5 mg/kg	93,02±15,97 ^a	104,01±12,29	111,61±11,74	121,73±8,28 ^b
doxycycline, 30 mg/kg	98,07±9,28 ^a	110,40±21,28	116,15±8,62 ^b	123,92±13,41

notes: 1. ^a- the reliability of differences in comparison with intact rats, $p < 0,05$; 2. ^b-the reliability of differences in comparison with control, $p < 0,05$; 3. ^c-the reliability of differences in comparison with thiotriazoline, $p < 0,05$; 4. ^d- the reliability of differences in comparison with methyluracil, $p < 0,05$

in the activity of this enzyme was detected during the first three weeks of the experiment in comparison with intact values. The lowest indicator was registered on the 7th day and amounted to 2.12 ± 0.16 USD, which is 1.9 times lower than the similar indicator of intact rats (Table 3).

Under the influence of a synthetic IMMP at a dose of 2.5 mg / kg, the recovery of the activity of the enzyme under study was more intense and earlier than in groups using reference drugs. This was confirmed by a significant increase in catalase activity already on the 14th day in comparison with the control group (by 17.0%). Subsequently, catalase continued to increase its activity and reached the level of intact rats.

The effect of doxycycline at a dose of 30 mg / kg resulted in an identical effect with the group receiving doxycycline at a lower dosage. This was manifested by an increase in catalase activity to the norm from the 21st day of observations.

Under the influence of thiotriazolin, enzyme activity was restored, starting from the 21st day of observation. During this period and until the end of the experiment (28th day), the activity of the enzyme was not significantly different from intact animals.

The use of methyluracil also restored catalase in the blood serum on the 21st and 28th day.

Thus, the highest levels of catalase activity in the serum of rats were registered in the group using doxycycline, regardless of the dose, which obviously can help reduce the healing time of thermal damage.

The study of the activity of CP in the serum of animals with thermal burns that did not receive treatment revealed a decrease in its activity throughout the entire period of the experiment in comparison with intact rats. The minimum value was recorded on the 14th day and was 81.96 ± 6.64 y. e., which was 28.0% lower than that of intact animals (Table 4).

The most informative indicators were changes in the activity of CP in the serum in the group of animals using doxycycline at a dose of 30 mg / kg. This was confirmed by the restoration of its activity to physiological values already from the 14th day of the experiment. At the same time, on the 21st day, the activity of the CP is higher than that of the control group by 37.0%.

In the treatment with doxycycline at a dose of 2.5 mg / kg, the positive dynamics was more active than in the groups using comparative drugs. So, already from the second week of the experiment, the activity of CP in this group did not differ from that of intact rats. On the 28th day, the activity of CP significantly increased in comparison with the control group by 23.0%.

The study of the studied enzyme in the group of rats with the use of thiotriazolin showed that the activity of the CP was re-

stored gradually, starting from the 21st day, reaching physiological values only on the 28th day.

Under the influence of methyluracil, the activity of CP increased more intensively than in the previous group, as evidenced by the lack of significant differences in comparison with intact animals from the 21st day. At the same time, already on the 14th day, an increase in the activity of the CP was recorded in comparison with the control by 1.3 times.

Conclusion. Based on the results of a study of the effect of doxycycline as a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases on the activity of the LPO and AOS processes during thermal burn of rats, we can conclude that:

1. Doxycycline (especially at a dose of 30 mg / kg) exceeded the comparison drugs thiotriazolin and methyluracil in the ability to normalize the processes of lipid peroxidation in the blood of thermal damage, which was confirmed by the normalization of the level of DC by day 28 and TBA-AP as early as on the 14th day of the serum experiment animals.

2. All the drugs used in the study of the treatment of thermal burn restored antioxidant potential. According to the degree of increase in the activity of enzymes of antioxidant protection, the drugs were distributed as follows: thiotriazolin < methyluracil < doxycycline.

It can be assumed that the use of the study drug will help reduce the time of healing of thermal burns, as well as prevent the negative effects of excessive activity of the LPO by activating the antioxidant system.

REFERENCES

- Suridjana I. Herrmanna N., Adibfarb, Saleema M. Lipid Peroxidation Markers in Coronary Artery Disease Patients with Possible Vascular Mild Cognitive Impairment // Journal of Alzheimer's Disease. 2017; 58: 885-896.
- Маль Г. С. Фармакологическая коррекция уровня перекисного окисления липидов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции // Человек и здоровье. 2015; 3: 79- 83.
- Ho E., Karimi G.K., Liu C.C., Bhindi R. Biological markers of oxidative stress // Applications to cardiovascular research and practice // Redox Biol. 2013; 1: 483- 491.
- Mühl D. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury // J. Indian J Med Res. 2011; 134: 69-78.
- Iermolenko T., Krivoschapka A., Shapoval O. Dynamics of indicators of antioxidant protection in response to the application of sodium poly-(2.5-dihydroxyphenilen)-4-thiosulfate acid

in experimental acute kidney injury // Georgian medical news. 2018; 6: 161-171.

6. Malhotra R., Siew E.D. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury // Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2017; 12: 149-173.

7. Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B. Oxidative stress, prooxidants and antioxidants: The Interplay // BioMed Research International. 2014; 1-19.

8. Carroll L., Pattison D.I., Davies J.B., Anderson R.F. Formation and detection of oxidant-generated tryptophan dimers in peptides and proteins // Free Radic. Biol. Med. 2017; 113: 132-142.

9. Ковальчук В.И. Состояние прооксидантного баланса при термическом ожоге кожи в эксперименте и клинике // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 1: 73-78.

10. Iqbal A., Paviani V., Moretti A.I., Laurindo F.R.M. Oxidation, inactivation and aggregation of protein disulfide isomerase promoted by the bicarbonate-dependent peroxidase activity of human superoxide dismutase // Arch. Biochem. Biophys. 2014; 72-81.

11. Кузьмина Е.И., Костина О.В., Диденко Н.В. Экспериментальная оценка состояния свободнорадикального равновесия в клетках головного мозга при термоингаляционной травме и в условиях воздействия микрогидрином // Меди-Аль. 2013; 4(9): 43-44.

12. Островский Н.В., Петров В.В., Быстрова А.С., Мусацкова М.В. Сравнительная оценка влияния лекарственных средств для местного лечения ран на заживление термических ожогов II-III степени в эксперименте // Фундаментальные исследования. 2014; 63: 512-515.

13. Greenough M.A.; Camakaris J.; Bush A.I. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease // Neurochem. International. 2013; 62: 540-555.

14. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017; 1-13.

15. Кочкина А.В. Влияние пероксиредоксина 6 и паракринных факторов мезенхимальных стволовых клеток на цитокиновый профиль кожи крысы при химическом ожоге // Вестник новых медицинских технологий. 2017; 1. (24): 65-70.

16. Dias V., Junn E., Mouradian M.M. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease // Journal of Parkinson's Disease. 2013; 3: 461-491.

17. Кантюков С.А., Нестеров М.И., Ермолаева Е.Н. Влияние степени кровопотери на уровень фосфолипидов и свободнорадикальное окисление крови // Омский научный вестник. 2015; 2(144): 50-53.

18. Chabert P., Anger C., Pincemail J. Systems biology of free radicals and antioxidants // Heiderberg. 2014; 3-38.

19. Ratliff B., Abdulmahdi W., Pawar R. Oxidant mechanisms in renal injury and disease // Antioxid. Redox Signal. 2016; 25: 119-146.

20. Si W. Antioxidant activities of ginger extract and its constituents toward lipids // Food Chem. 2018; 239: 1117-1125.

21. Saiah W. Antioxidant and gastroprotective actions of butanol fraction of Zingiber officinale against diclofenac sodium-induced gastric damage in rats // Journal of Food Biochemistry. 2018; 1-12.

22. Brown D.L. Desai K.K., Vakili B.A. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004; 24: 733-738.

23. Ермола Ю.А., Кубышкин А.В. Протеолиз и свободнорадикальное окисление при использовании ингибиторов протеиназы и антиоксидантов в лечении экспериментального перитонита // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013; 2 (32): 117-123.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE LIPID PEROXIDE OXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE TREATMENT OF RATS THERMAL BURNING BY DOXYCYCLINE AS A SYNTHETIC INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN EXPERIMENT

Iermolenko T., Aleksandrova A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Aim – to assess the effects of doxycycline on the state of lipid peroxidation processes and the activity of the antioxidant system.

The study was performed on 144 rats of the WAG population weighing 200-250 g (6 rats in each group). Animals with thermal burns were injected with the test drug doxycycline, as well as reference drugs — thiotriazolin and methyluracil orally in starch suspension after thermal exposure and daily during the entire experiment period (28 days). Animals were removed from the experiment in accordance with the rules of bioethics on the 7th, 14th, 21st and 28th day.

As a result of the research, the most intense influence of doxycycline on the processes of lipid peroxidation in the blood serum of rats was found - a decrease in DC activity by the end of the experiment (regardless of dose) and TBA-AP starting from the 14th day of observation reaching the value of intact rats (at a dose of 30 mg/kg). At the same time, an increase in the activity of enzymes of the antioxidant system was noted - the level of catalase from the 14th day (significantly higher than the control group regardless of dose) and the level of ceruloplasmin (from the second week of observation the indicator reached intact values at a dose of 30 mg/kg). Reference drugs were inferior to doxycycline in their effectiveness.

The data obtained may indicate the possibility of reducing the healing time of a thermal burn due to the suppression of excessive free radical oxidation activity and activation of antioxidant protection.

Keywords: synthetic inhibitor of matrix metalloproteinase, thermal burn, doxycycline.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА ДОКСИЦИКЛИНОМ В КАЧЕСТВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ермоленко Т.И., Александрова А.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – оценить влияние доксициклина на состояние процессов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы.

Исследование выполнено на 144 крысах линии WAG массой 200-250 гр (6 крыс в каждой группе). Животным с термическим ожогом вводили исследуемый препарат доксициклин и референтные препараты – тиотриазолин и метилурацил внутривенно в крахмальной взвеси с первого дня ожога и в течение 28 суток, выводили из эксперимента на 7, 14, 21 и 28 сутки в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований на животных.

В результате проведенных исследований выявлено наиболее интенсивное влияние доксициклина на процессы перекисного окисления липидов в сыворотке крови крыс – снижение активности диеновых конъюгатов к концу экс-

перимента, независимо от дозы и ТБК-АП, начиная с 14 суток наблюдения, достигая значения интактных крыс в дозе 30 мг/кг. Отмечено повышение активности ферментов антиоксидантной системы - уровня каталазы с 14 суток (достоверно выше контрольной группы независимо от дозы) и уровня церулоплазмينا (со второй недели наблюдений показатель достигал интактных значений в дозе 30 мг/кг). Референтные препараты уступали доксициклину по своей эффективности.

Полученные данные свидетельствуют о возможности сокращения сроков заживления термического ожога за счет подавления чрезмерной активности свободно-радикального окисления и активации антиоксидантной защиты.

რეზიუმე

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის და ანტიოქსიდაციური დაცვის პროცესების მდგომარეობა თერმული დამწვრობის მკურნალობის დროს დოქსიციკლინით მატრიცული მეტალოპროტეინაზების სინთეზური ინჰიბიტორის სახით ექსპერიმენტში

ტ.ერმოლენკო, ა.ალექსანდროვა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დოქსიციკლინის გავლენის შეფასება ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებსა და ანტიოქსიდაციური სისტემის აქტივობაზე.

კვლევა ჩატარდა WAG ხაზის, 200-250 გრ მასის მქონე 144 ვირთავაზე (6 ვირთავა თითოეულ ჯგუფში). თერმული დამწვრობის მქონე ცხოველებში დოქსიციკლინი, ასევე რეფერენტი პრეპარატები – თიოტრიაზოლინი და მეთილურაცილი შეჟანგვით კუჭში სახამებელთან შეწონილ მდგომარეობაში, დამწვრობის პირველი დღიდანვე, 28 დღის განმავლობაში. ცხოველები ექსპერიმენტიდან გამოჟანგვით ექსპერიმენტის მე-7, მე-14, 21-ე და 28-ე დღეს ცხოველებზე სამედიცინო კვლევების ჩატარების ეთიკური პრინციპების დაცვით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა დოქსიციკლინის კვლევაზე ინტენსიური გავლენა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესებზე სისხლის შრატში - დიენური კონიუგატების აქტივობის შემცირება ექსპერიმენტის დასრულების პერიოდისთვის, დოზის მიუხედავად და ტბმ-აპ-ის დაკვირვების მე-14 დღიდან ინტაქტური ვირთავების დონის მიღწევამდე დოზით 30 მგ/კგ. დადგინდა ანტიოქსიდაციური სისტემის ფერმენტების აქტივობის ზრდა – კატალაზისი და ცერულოპლაზმინის. რეფერენტული პრეპარატების ეფექტურობა იყო ნაკლები. მიღებული მონაცემები მოწმობს თერმული დამწვრობის შესორების ვადების შემცირების შესაძლებლობაზე თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის ჭარბი აქტივობის დათრუნვის და ანტიოქსიდაციური დაცვის აქტივაციის ხარჯზე.

SCIATIC NERVE REGENERATION AFTER AUTOGRAFTING AND APPLICATION OF THE BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATION

¹Gaiovych I., ⁴Savosko S., ³Labunets I., ²Utko N., ³Makarenko A., ⁴Chaikovskiy Y.

¹SI "ITONAMSU" Clinic for Microsurgery and Reconstructive-Recovery Surgery the Upper Limb, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS; ²SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS, Laboratory of Experimental Modeling, Cell and Tissue Technology Department; ³Pereiaslav-Khmelnytskyi Hryhorii Skovoroda State Pedagogical University; ⁴O.O. Bogomolets National Medical University, Histology and Embryology Department, Ukraine

Traumatic peripheral nerve injury is a topical problem in traumatology. Major nerve defects (2-3 cm long) are characterized by poor regeneration, and prolonged denervation of muscles leads to hypotrophy and poor, often unsatisfactory reinnervation [4]. Nerve regeneration rate plays the decisive role in preserving the limb function. Unfortunately, the existing microsurgical techniques of treating major nerve defects do not produce the desired results due to formation of scars, unsatisfactory revascularization, graft viability, apoptosis and immune reaction in

the graft [1]. 1 cm long defects require nerve repair with a graft, biological or synthetic conduit to bring the nerve stumps closer to one another and stream line regeneration [17]. Potential use of autologous cell technologies for stimulating nerve regeneration is discussed in scientific literature [12,21]. It is assumed that the best studied mesenchymal bone marrow stromal cells (BM-SC) can be easily isolated and used in clinical cases [5,18]. Capability of BM-SC to differentiate into glial-like cells and express appropriate markers (S-100, O4,GFAP), form myelin

sheaths around the axons [2], increase the graft viability [13], and be the analog of autologous stem cells was established [10,19,20,21]. Alongside the BM-SC the mononuclear cells (BM-MNC) from bone marrow aspirate concentrate (BMAC) are studied with the emphasis on their dose dependent promotion of nerve regeneration and neuro-muscular recovery [3]. Our work aims at studying the effect of the autologous BMAC on the sciatic nerve regeneration and *m.tibialis cranialis* atrophy.

Material and methods. Experiments were conducted on Shinshilla rabbits (3.2-3.5 kg of weight). The animals were subdivided into five groups with five animals in each one:

- 1) control group (intact animals without sciatic nerve injury);
- 2) study group (sciatic nerve autografting) – 30 days;
- 3) study group (sciatic nerve autografting) – 90 days;
- 4) nerve autografting with BMAC- 30 days;
- 5) nerve autografting with BMAC- 90 days.

The animals were premedicated with intraperitoneal administration of sodium thiopental (60 mg/kg) and locally anesthetized with Lidocaine (0,5-1,0 mL 2%-solution). In the study group animals (groups 2-5) the model of sciatic nerve defect was created. The skin of the right limb at the thigh level was shaved, sciatic nerve exposed and its fragment 1,0 cm long excised with subsequent autografting (with the excised nerve segment). 8-0 Prolene suturing material on the atraumatic needle ("Ethicon", J&J, USA) was used for epineural neuroraphy. The access site was irrigated with antibiotic solution (Bicillin-3, penicillingroup, *Kyivmedpreparat*), and the rabbits' skin was closed with 8-0 Prolene suturing material and treated with 10% solution of Betadine (povidon-iodione) (Egis, Hungary).

Concentrate of the red bone marrow aspirate 2 mL of bone marrow were aspirated from the proximal part of the femur with 10G bone puncture needle and 5 mL syringe. BMAC with citrate dextrose solution A (1:8) (Baxter C.A., USA/Belgium) has been centrifuged for 16 minutes at 740 g and 1.0 mL of supraerythrocytic fraction was collected. After that 0.1 mL of bovine thrombin (Thrombin, Bovine, Sigma-Aldrich) was added to obtain gel to cover the auto grafting site and finally the wound was closed. The obtained aspirate gel was applied around the sciatic nerve (1.0 mL) in such a way as to separate the graft (the proximal and distal sutures) from the paraneural tissues.

The animals were withdrawn from the experiment 30 and 90 days after the surgery with the lethal dose of sodium thiopental.

The sciatic nerve and *m.tibialis cranialis* were fixed for 24 hours in 10% neutral solution of formalin (on the phosphate buffer, pH 7.40). The nerve slices 15-20 μ m thick obtained on cryotome were impregnated with silver nitrate.

M.tibialis cranialis fragments were dehydrated and embedded in paraffin (Leica Surgipath Paraplast Regular) according to the following dehydration procedure: ethanol (from 70% up to 100% ethanol solution), dioxane, xylene, xylene/paraplast (1:1; 37°C), paraplast (56°C). 6-8 μ m thick paraffin slices of the organs were made on microtome Thermo Microm HM 360. The slices were deparaffinated following the standard procedure, rehydrated and stained with H&E and placed under the cover glass (Merck, Germany).

Morphometric analysis was done using Carl Zeiss (AxioVision SE64 Rel.4.9.1) software and Olympus BX 51 (Japan) microscope. Nerve fibers density was assessed using the method described earlier [Gumenyuk A.] and then converted into percentage (%) of control. Muscular hypotrophy was assessed by morphological changes in the muscle fibers (reduced diameter,

deformation and lytic changes). Both the muscle fibers diameter (μ m) and the irrelative content in the muscles were quantified. For this purpose relative density (%) of muscle fibers in the muscle cross section was measured (test zone – microphotograph with x200 magnification was taken as 100%).

M.tibialis cranialis fragments weighing 100 mg had been homogenized and centrifuged in the phosphate buffer at 10000 g for 20 minutes and studied by spectrophotometric technique using μ Quant, Bio-Tek, (USA) spectrophotometer. Total protein content was determined by Lowry [15] method. Concentration of TBA-active products in homogenates was determined by Uchiyama method [19]. The content of diene conjugates was measured by Gavrilov V.B. technique [7]. The degree of oxidative modification of proteins (OMP) was assessed by the content of protein carbonyl derivatives using colorimetric method [22]. Level of low molecular SH-groups was determined by Ellman method [6].

Glutathione peroxidase activity was measured by the decreased level of NADPH. Glutathione reductase activity was determined by Paglia method [16]. To determine enzymatic activity reagents manufactured by Sigma (USA) were used. Data on measurements of metabolites content are given in nMol/mg of protein, enzymatic activity in nMol per 1 mg of protein and 1 min (nMol.min⁻¹x mg⁻¹).

Statistical study was conducted using Mann-Whitney U-criterion with Origin Lab 8.0. The data are presented as Me [Q1-Q3].

All manipulations with the animals were conducted in compliance with (European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, # 123, Council of Europe, L222, 24/08/1999, p. 31).

Results and their discussion. Sciatic nerve regeneration in rabbits following simulation of 1.0 cm long nerve autografting as an analogue to major defect repair was studied in the experiments. At macroscopic level nerve integrity in the study groups (group 2-5) was restored. At the graft level the extended paraneural environment (connective tissue, regenerated blood vessels) was found. Histological study revealed regeneration of nerve fibers into the graft in all the specimens (with no necrosis of fragments found). The proximal nerve segment in groups 2 and 3 retained fascicular architecture similar to group 1, however the density of nerve fibers was lower (57,8% and 63,0% of control). Most likely this is due to posttraumatic retrograde degeneration of the part of nerve fibers and scar formation. The graft was characterized by the incapsulation of the suturing material by the connective tissue, remodeled fascicular organization of the nerve (increased density of fibroblasts in the perineurium (with preserved epineurium), steep increase of Schwann cells density, regeneration of blood vessels (in the fascicles, between the fascicles, and in the paraneural tissue). On day 30 of the experiment regenerating nerve fibers (thin, poorly myelinated) were found only at the level of the proximal suture and 2/3 of the graft length (the rate of regeneration was on the average assessed at 16.0%). At the same time there was no distal segment deprived of nerve fibers, or myelin derivatives, or cell debris of Wallerian degeneration which may be explained by their complete elimination from the nerve. By day 90 of the experiment the nerve fibers had grown through the graft, their density had significantly increased (60,3%, P<0,05), and at a distance of 1-2 cm regeneration amounted to 34.7% of the control. At the same time, on day 90 degeneration of several nerve fibers in the graft and distal segment (such as deformed fibers, single ovoids) was present.

Table 1. Regeneration of nerve fibers in the sciatic nerve after the injury and autografting(%)

Group		Nerve segment		
		Proximal	Autograft	Distal
Autografting	30 days Group 2	57,8 [47,4-67,7]	16,0 [10,9-18,0]	-
	90 days Group 3	63,0 [55,5-73,0]	60,3 [51,6-69,3]#	34,7 [26,3-41,1]
Autografting + BMAC	30 days Group 4	68,6 [58,0-88,1]#	31,0 [21,3-46,4]#	8,7 [6,7-11,5]
	90 days Group 5	68,6 [58,8-90,2]^	68,0 [59,7-78,7]@	60,1 [52,8-75,5@]^

note: control is taken as 100%;* - significant in comparison to group 1 ($P<0,05$); # - significant in comparison to group 2 ($P<0,05$); ^ - significant in comparison to group 3 ($P<0,05$); @ - significant in comparison to group 4 ($P<0,05$)

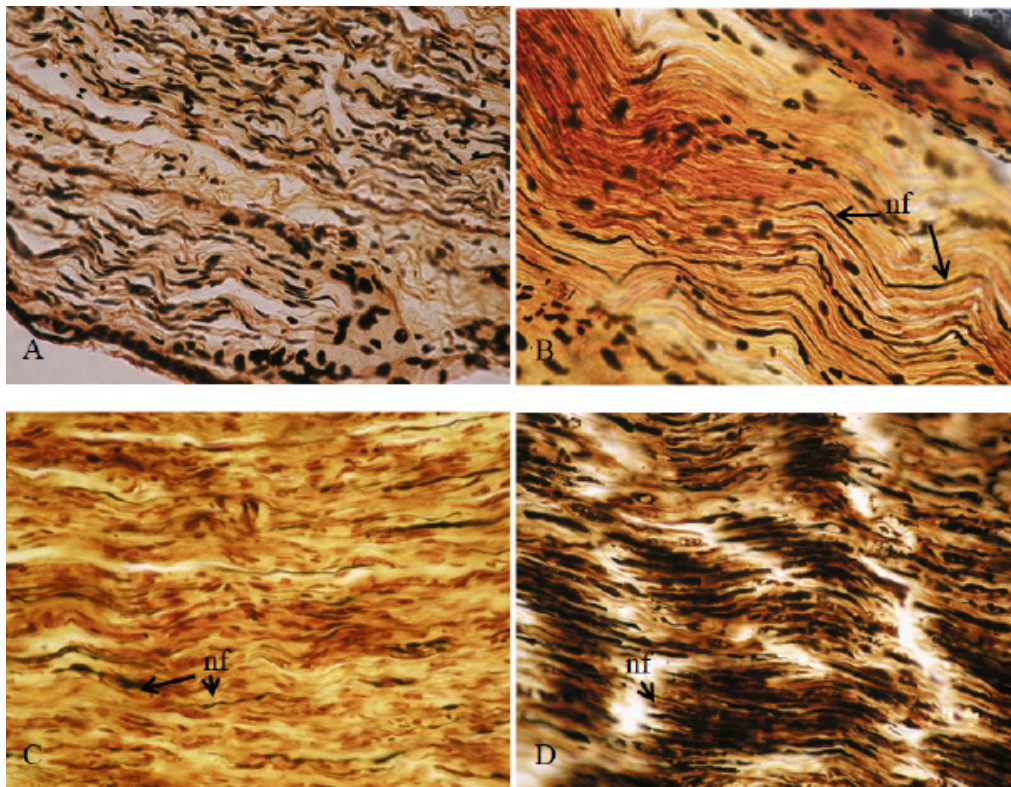


Fig 1. Regeneration of the sciatic nerve after autografting. Increased regeneration of nerve fibers in the distal nerve segment in the group with BMAC: nf - nerve fibers. A, C - 30 and 90 days after autografting, B, D - 30 and 90 days after autografting and application of BMAC. Impregnation with silver nitrate, $\times 400$

Groups 4 and 5 also demonstrated the restored morphological integrity of the nerve after autografting and remodelling of the stromal elements in the graft. In the proximal segment the density of nerve fibers was significantly higher than in groups 2 and 3 (by 10,8% and 5,6%, $P<0,05$ on the average) (Table 1). In the autograft segment the nerve fibers had regenerated more uniformly by day 90 of the experiment. By day 30 only 8.7% of nerve fibers had regenerated and in the next term their number increased up to 60.1% ($p<0,05$). In the course of the experiment regeneration was increasing with simultaneous decrease of the Schwann cells density and emergence of separate clusters of myelin nerve fibers (Fig. 1). Derivatives of the degenerated fibers also emerged in both group 3 and 5. Hence, application of the autologous BMAC has affected the significant nerve regeneration, without inhibiting the development of secondary degeneration in the long term.

We have also studied morphological changes in the *m. tibialis cranialis* after the nerve injury. These changes included hypotro-

phy of muscle fibers, which was manifested by both the reduced diameter of muscle fibers and increased number of myonuclei in them (Fig. 2). In groups 2 and 4 muscle fibers were significantly smaller in diameter than in control by 32.4% and 13.6% respectively (the difference between the groups of comparison was also significant, $P<0,05$). In the hypotrophied fibers there was no striation. In groups 3 and 5 hypotrophy was progressing (the diameter being reduced by 48.1% and 19.7%). Data on the relative content of muscle fibers in the muscles are presented in Table 2. Significant decrease of muscular elements was found on both day 30 and then on day 90 ($P<0,05$). Morphometric analysis made it possible to conclude that the use of BMAC lead to less hypotrophy. Although no significant differences were found in the muscle fibers diameters between day 30 and day 90, the amount of connective tissue had increased, which was reflected in the change of their relative ratio, namely on day 90 as compared to day 30 after autografting.

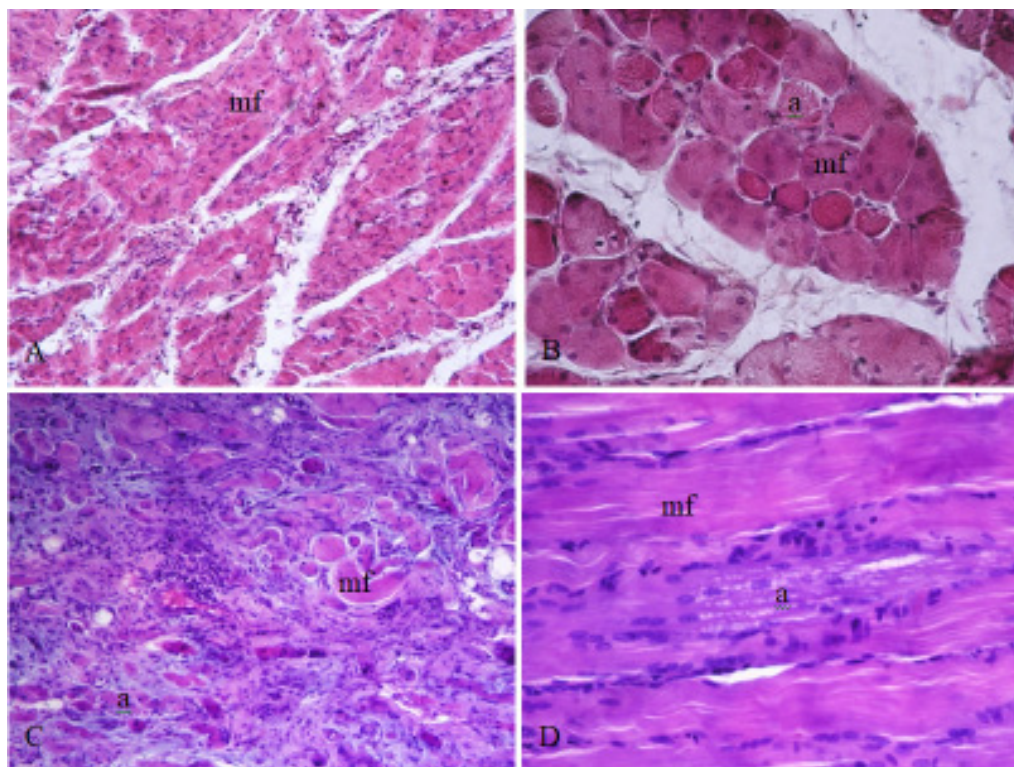


Fig 2. Skeletal muscle changes after autografting of the sciatic nerve. Atrophic changes of muscle fibers after denervation and their partial normalisation in the group with BMAC: mf - muscle fiber; a - muscle fiber atrophy. A, C - 30 and 90 days after autografting, B, D - 30 and 90 days after autografting and application of BMAC. H&E, A,C $\times 200$, B,D $\times 400$

Table 2. Hypotrophy of them.tibialis cranialis after sciatic nerve autografting

Group		Muscle fiber diameter, μm	Number of muscle fibers in the muscle volume (%)
Control Group 1		44,7 [43,3-51,8]	96,0 [94,6-99,9]
Autografting	30 days Group 2	30,2 [26,1-37,8]*	68,2 [65,7-70,0]*
	90 days Group 3	23,2 [21,0-25,3]*#	27,8 [25,7-34,8]*#
Autografting + BMAC	30 days Group 4	38,6 [36,3-44,1]*#	82,8 [70,1-84,8]*
	90 days Group 5	35,9 [33,3-46,2]*^	57,2 [56,3-66,0]*^@

note: control is taken as 100%;* - significant in comparison to group 1 ($P < 0,05$); # - significant in comparison to group 2 ($P < 0,05$); ^ - significant in comparison to group 3 ($P < 0,05$); @ - significant in comparison to group 4 ($P < 0,05$)

Biochemical methods facilitated understanding of the processes taking place in the denervated muscles. In 30 days after sciatic nerve autografting (group 2) a significantly higher level of products of oxidative modification of lipids and proteins (TBA-active products, diene conjugates and carbonyl groups, respectively) were found in *m.tibialis cranialis* (Table 3). In 90 days (group 3) content of TBA-active products and carbonyl groups has decreased, without any significant difference in the content of diene conjugates. In group 4 a significantly lower level of three products of oxidative modification was found, and in group 5 the values did not differ. That is in groups with BMAC extent of lipid and protein oxidation was lower. However, spontaneous reduction of these molecules content has been taking

place even without application of the BMAC, which in all likelihood is due to the activation of the antioxidant systems of the denervated muscles.

The state of the muscles' antioxidant system was evaluated by the activity of the major enzymes that utilize H_2O_2 (catalase), catalyze the reduction of lipid hydroperoxides to alcohols and the reduction of hydrogen peroxide to water (glutathione peroxidase), and restore the disulfide bond of the oxidized glutathione GSSG to its sulfhydryl form GSH (glutathione reductase) (Table 4). Catalase activity in all experimental groups (groups 2-5) was significantly higher than in control, and kept increasing from day 30 up today 90 ($P < 0,05$) (Table 3). Activity of glutathione peroxidase and glutathione reductase has significantly

Table 3. Content of oxidative modification products in *m. Tibialis cranialis* after the injury and autografting (nMol/mg protein)

Group		TBA- products	Diene conjugates	Carbonyl groups
Control Group 1		0,73 [0,61-0,81]	1,80 [1,79-2,00]*	1,80 [1,70-2,00]
Autografting	30 days Group 2	2,27[2,09-2,55]*	4,85 [4,35-5,10]*	5,90 [5,40-6,12]
	90 days Group 3	1,50 [1,21-1,60]*#	3,90 [2,80-5,10]*	3,52 [3,00-4,00]#
Autografting+ BMAC	30 days Group 4	1,78 [1,59-1,97]*#	3,85 [3,57-3,92]*#	4,35 [3,90-4,70]#
	90 days Group 5	1,0 [1,0-1,1]*	3,70 [3,20-3,90]*	3,60 [3,00-4,00]

note: control is taken as 100%;* - significant in comparison to group 1 ($P<0,05$); # - significant in comparison to group 2 ($P<0,05$); ^ - significant in comparison to group 3 ($P<0,05$)

Table 4. Enzymatic activity in *m. Tibialis cranialis* after the injury and autografting (nMol.min⁻¹×mg⁻¹)

Group		Catalase	Glutathione peroxidase	Glutathione reductase
Control		4,26 [3,77-4,50]	1,40 [1,27-1,49]	1,40 [1,35-1,41]
Autografting	30 days Group 2	10,87 [9,42-10,99]*	1,40 [1,33-1,46]	1,40 [1,40-1,44]
	90 days Group 3	13,73 [13,46-15,97]*#	5,50 [5,10-5,70]*#	11,4 [11,10-11,70]*#
Autografting+BMAC	30 days Group 4	9,74 [9,68-9,81]*	1,40 [1,40-1,41]	1,40 [1,40-1,47]
	90 days Group 5	17,83 [17,47-18,20]*@	12,0 [11,40-12,50]*@^	12,5 [10,40-13,00]*@

note: control is taken as 100%;* - significant in comparison to group 1 ($P<0,05$); # - significant in comparison to group 2 ($P<0,05$); ^ - significant in comparison to group 3 ($P<0,05$); @ - significant in comparison to group 4 ($P<0,05$)

increased in groups 3 and 5, that is in 90 days after sciatic nerve autografting, being even greater in group with BMAC ($P<0,05$). That is, activation of catalase in the denervated muscles was found on day 30 and then on day 90 (as the mechanism of universal protection), and that of glutathione peroxidase and glutathione reductase only in the long term (as an additional mechanism for utilization of the already oxidized lipids).

Review of the literature and our own observations indicate that regeneration of a peripheral nerve is a challenging task. If epineural end-to-end suture of the sciatic nerve in rats and rabbits allows to achieve successful functional performance of the limb, outcomes of major defects repair are more modest and there is considerable muscle atrophy present (loss of muscle fibers, substitution with connective tissue).

Morphometric assessment of the level of nerve regeneration is a special task. The analytical review [14] says that although the density of nerve fibers in the graft at weeks 6-9 and 10-15 of the experiments may be even higher than the control one, thin poorly myelinated fibers implement redundant regeneration. That evaluation was done only at one level – in the graft or distal segment is a drawback of many publications. Incomplete description of the results narrows the possibility of studying the regenerative process in the graft. That is why in our own experiments we have assessed regeneration in all the three segments of the injured nerve (i.e. the proximal, the graft, and the distal ones). Quantitative distribution of nerve fibers in the proximal stump of the sciatic nerve on day 30 revealed their lower number as compared to the intact nerve and further growth, which is most likely due to retrograde degeneration after the mechanical transection of the nerve with subsequent regeneration, which

on day 90 has not reached the baseline figures (as in the control nerve). Regeneration through the graft is complicated by the creation of two sutures on the way to the distal segment. Although modern microsurgical techniques and optical means have made suturing least traumatic, the density of connective tissue has increased around the suture material and the ends of the graft, creating a structural barrier to the nerve fiber growth. Therefore, at the level of sutures (in the areas of collagenogenesis), we recorded displacement of directed growth of nerve fibers, with only 16.0% having grown by day 30 (and even they did not reach the distal suture). At the end of the experiment, 34.7% of the fibers have regenerated through the distal suture. However in the long term deformed fibers and ovoids of degeneration were detected, which is the evidence of the development of secondary degeneration of the already grown nerve fibers. No morphological manifestations of inflammation in the distal nerve segment were detected at this time, so these changes can be explained by the “aggressive” microenvironment in the damaged nerve and the denervated muscles. This is primarily due to muscle hypotrophy characterized by the decrease of diameter and relative number of muscle fibers in the muscles and simultaneous increase of the relative density of the stromal elements in the muscle. It is likely that nerve injury is not limited to muscle denervation and affects hemodynamics in the nerve and the muscle, since a sharp increase in peroxidation products has been reported in tissue ischemia (given damage of nerve vessels during neurotomy) [11]. The sharp increase of the content of products of lipid peroxidation (diene conjugates, TBA-active products) and proteins (carbonyl groups) resulted from the oxidative stress in the denervated muscles. It brought about an endogenous re-

sponse of the enzymatic antioxidant system. Analysis of enzymatic activity in the course of experiments led to the conclusion that catalase activity had been present since the acute period, while that of glutathione peroxidase and glutathione reductase developed in response to the accumulation of peroxidation products after muscle hypotrophy. That is, disruption of neuromuscular interactions had the following patterns: nerve injury caused morphologically confirmed muscle hypotrophy, in which the accumulation of peroxidation products under oxidative stress was reduced by the involvement of antioxidant system enzymes and gradual sciatic nerve regeneration.

BMAC had a positive effect on nerve regeneration: the rate of nerve fiber regeneration increased, while muscle fiber hypotrophy was delayed. Regeneration was directed, with separate clusters of nerve fibers formed in the distal nerve segment. In the general context, morphological events in the nerve and *m. tibialis cranialis* were similar to those in the comparison groups, only glutathione peroxidase activity on day 90 was significantly higher, which may be considered a manifestation of the greater potential of cytoprotective systems. Although we were not aiming at studying the mechanism of such action, there is evidence in literature that mononuclear bone marrow cells (BM-MNC) and mesenchymal bone marrow cells (BM-MSc) accelerate nerve regeneration, and potentiate remyelination as supporting trophic cells [3]. BM-MSCs are capable of secreting neurotrophic factors (NGF, CNTF, BDNF, GDNF) [13], and growth factors themselves inhibit apoptosis of BM-MSCs *in vitro* [20] but the latter do not necessarily differentiate into Schwann cells (although this was shown under certain conditions [9]). The use of mesenchymal cells from autologous bone marrow is a potential area of study in regenerative medicine.

Conclusion. On day 30 regeneration of the sciatic nerve after autografting was unsatisfactory, however 34.7% of nerve fibers have regenerated by day 90. The local effect of the autologous bone marrow aspirate improves sciatic nerve regeneration during grafting of 1 cm long defect, significantly stimulates nerve fiber growth by days 30 and 90, and inhibits hypotrophy of the denervated *m. tibialis cranialis*. Decrease of peroxidation products and activation of antioxidant system enzymes demonstrates trophic support and delay of muscle hypotrophy.

REFERENCES

1. Arda M.S., Koçman E.A., Özkara E., Söztutar E., Özatik O., Köse A., Çetin C. Can a Small Intestine Segment Be an Alternative Biological Conduit for Peripheral Nerve Regeneration?// *Balkan Med J*, 2017,34, 246–254.
2. Cai S., Tsui Y.P., Tam K.W., Shea G.K., Chang R.S., Ao Q., Shum D.K., Chan Y.S. Directed Differentiation of Human Bone Marrow Stromal Cells to Fate-Committed Schwann Cells.// *Stem cell reports*, 2017, 9, 1097–1108.
3. Casañas J., de la Torre J., Soler F., García F., Rodellar C., Pumarola M., Climent J., Soler R., Orozco L. Peripheral nerve regeneration after experimental section in ovine radial and tibial nerves using synthetic nerve grafts, including expanded bone marrow mesenchymal cells: morphological and neurophysiological results.// *Injury*, 2014, 45:S2–6.
4. Chen C., Tian Y., Wang J., Zhang X., Nan L., Dai P., Gao Y., Zheng S., Liu W., Zhang Y. Testosterone propionate can promote effects of acellular nerve allograft-seeded bone marrow mesenchymal stem cells on repairing canine sciatic nerve.// *J Tissue Eng Regen Med*, 2019,[Epub ahead of print].
5. Dezawa M. Central and peripheral nerve regeneration by transplantation of Schwann cells and transdifferentiated bone marrow stromal cells.// *Anat Sci Int*, 2002, 77, 12–25.
6. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups.// *Arch Biochem Biophys*, 1959, 82, 70–77.
7. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Hmara N.F. Izmerenie dienovykh kon'yugatov v plazme krovi po UF-pogloscheniyu geptanovykh i izopropanolnykh ekstraktov.// *Labor delo*, 1988, 2, 60–63.
8. Gumenyuk A., Rybalko S., Ryzha A., Savosko S., Labudzynskyi D., Levchuk N., Chaikovskiy Y. Nerve regeneration in conditions of HSV-Infection and an antiviral drug influence.// *Anat Rec (Hoboken)*, 2018, 301, 1734–1744.
9. Hou B., Ye Z., Ji W., Cai M., Ling C., Chen C., Guo Y. Comparison of the effects of BMSC-derived Schwann cells and autologous Schwann cells on remyelination using a rat sciatic nerve defect model.// *International journal of biological sciences*, 2018,14, 1910–1922.
10. Kaka G., Arum J., Sadraie S. H., Emamgholi A., Mohammadi A. Bone Marrow Stromal Cells Associated with Poly L-Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) Nanofiber scaffold improve transected sciatic nerve regeneration.// *Iranian journal of biotechnology*, 2017, 15, 149–156.
11. Kozakowska M., Pietraszek-Gremplewicz K., Jozkowicz A., Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: focus on antioxidant enzymes.// *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2015, 36, 377–393.
12. Lang F., Aravamudan S., Nolte H., Tuerk C., Höpfer S., Müller S., Günther S., Blaauw B., Braun T., Krüger M. Dynamic changes in the skeletal muscle proteome during denervation-induced atrophy.// *Dis Model Mech*, 2017, 10, 881–896.
13. Li W., Zhu G.Y., Yue W., Sun G., Zhu X., Wang Y. KLF7 overexpression in bone marrow stromal stem cells graft transplantation promotes sciatic nerve regeneration.// *J Neural Eng*, 2019, 16, 056011.
14. Lovati A. B., D'Arrigo D., Odella S., Tos P., Geuna S., Raimondo S. Nerve repair using decellularized nerve grafts in rat models. A Review of the Literature.// *Frontiers in cellular neuroscience*, 2018, 12, 427.
15. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randal R.I. Protein measurement with Folin phenol reagent. // *J Biol Chem*, 1951, 193, 265–275.
16. Paglia D.E., Valentine W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase.// *J Clin Med*, 1967, 70, 158–169.
17. Patel N.P., Lyon K.A., Huang J.H. An update-tissue engineered nerve grafts for the repair of peripheral nerve injuries.// *Neural regeneration research*, 2018, 13, 764–774.
18. Tohill M., Mantovani C., Wiberg M., Terenghi G. Rat bone marrow mesenchymal stem cells express glial markers and stimulate nerve regeneration.// *Neurosci Lett*, 2004, 362, 200–203.
19. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test.// *Anal Biochem*, 1978, 86, 271–278.
20. Wang Q., Chen R., Zhang C., Inam-U-Llah, Piao F., Shi X. NGF protects bone marrow mesenchymal stem cells against 2,5-hexanedione-induced apoptosis in vitro via Akt/Bad signal pathway.// *Mol Cell Biochem*, 2019, 457, 133–143.
21. Yu J., Wang M., Liu J., Zhang X., Yang S. Effect of electroacupuncture on the expression of agrin and acetylcholine receptor subtypes in rats with tibialis anterior muscular atrophy induced by sciatic nerve injection injury.// *Acupunct Med*, 2017, 35, 268–275.
22. Zaytseva O.V., Shandrenko S.G. Modification of spectrophotometric method of determination of protein carbonyl groups.// *Ukr Biokhim Zhurn*, 2012, 84, 112–116.

SUMMARY

SCIATIC NERVE REGENERATION AFTER AUTOGRAFTING AND APPLICATION
OF THE BONE MARROW ASPIRATE CONCENTRATION

¹Gaiovych I., ⁴Savosko S., ²Labunets I., ²Utko N., ³Makarenko A., ⁴Chaikovskiy Y.

¹SI "ITONAMSU" Clinic for Microsurgery and Reconstructive-Recovery Surgery the Upper Limb, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS; ²SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS, Laboratory of Experimental Modeling, Cell and Tissue Technology Department; ³Pereiaslav-Khmelnytskyi Hryhorii Skovoroda State Pedagogical University; ⁴O.O. Bogomolets National Medical University, Histology and Embryology Department, Ukraine

The work aims at studying the effect of the autologous bone marrow aspirate concentrate on regeneration of the sciatic nerve and atrophy of *m. tibialis cranialis*. We have simulated autografting of the sciatic nerve in rabbits with application of bone marrow aspirate concentrate around the graft area. We obtained autologous aspirate (2mL) from the proximal part of the femur, added dextrose citrate (1:8), centrifuged it, and added 0.1 of bovine thrombin to 1.0 mL of supraerythrocytic fraction to obtain gel. On days 30 and 90 we assessed the rate of the sciatic nerve regeneration and morphological changes of the *m. tibialis cranialis* as well as the content of products of oxidative modification of lipids and proteins (TBA-active products, diene conjugates and carbonyl groups, respectively) and activity of antioxidant enzymatic system (catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase) in this muscle. Evaluation of the nerve fibers regeneration through the sciatic nerve graft 1 cm long showed that 16.0% of them had regenerated into the graft by day 30 and 60.3% by day 90, with 34.7% having regenerated into the distal stump.

Application of bone marrow aspirate concentrate had significantly increased regeneration by day 30, amounting to 31.9% in the graft and up to 8.7% in the distal stump and up to 68.0% and 60.1% by day 90 respectively. Prolonged nerve regeneration resulted in progressive muscle atrophy, with decrease of muscular fibers content up to 68.2% and 27.8%. In the group with aspirate concentrate hypotrophy was delayed (% of muscle fibers being 82.8% and 57.2%). The content of peroxidation products has dramatically increased by day 30 and has decreased by day 90 with activation of glutathione peroxidase and glutathione reductase enzymes (with catalase activity being significantly high in all the terms). We have also observed decreased oxidative modification of lipids and proteins in the aspirate concentrate group, with additional increase of glutathione peroxidase activity demonstrating the supportive effect of the aspirate cells.

Keywords: sciatic nerve, graft, bone marrow aspirate concentrate, muscle hypotrophy.

РЕЗЮМЕ

РЕГЕНЕРАЦІЯ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА ПОСЛЕ АУТОПЛАСТИКИ
І ПРИМЕНЕННЯ КОНЦЕНТРАТА АСПІРАТА КОСТНОГО МОЗГА

¹Гайович І.В., ⁴Савосько С.І., ²Лабунец І.Ф., ²Утко Н.О., ³Макаренко А.Н., ⁴Чайковський Ю.Б.

¹ГУ «Інститут травматології і ортопедії НАМН України», Клиника мікрохірургії і реконструктивно-восстановительної хірургії верхніх кінечностей; ²ГУ «Інститут генетическої і регенеративної медицини НАМН України», Лабораторія експериментального моделювання, клітинних і тканинних технологій; ³Переяслав-Хмельницький державний педагогічний університет ім. Григорія Сковороди; ⁴Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, кафедра гістології і ембріології, Київ, Україна

Целью исследования явилось изучение влияния концентрата аутологического аспирата костного мозга на регенерацию седалищного нерва и атрофию *m. tibialis cranialis*. Кроликам моделировали аутопластику седалищного нерва длиной 1 см и наносили аспират костного мозга вокруг участка пластики. Аутологический аспират (2 мл) получали из проксимальной части бедренной кости, добавляли цитрат декстрозы (1:8), центрифугировали, к 1,0 мл надэритроцитарной фракции добавляли 0,1 мл бычьего тромбина для получения геля. На 30 и 90 сутки оценивали уровень регенерации седалищного нерва и морфологические изменения *m. tibialis cranialis*, содержание продуктов окислительной модификации липидов и белков (ТБА-АП, диеновые конъюгаты и карбонильные группы), активность антиоксидантной ферментативной системы (каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) в этой мышце.

Оценка регенерации нервных волокон через трансплантат седалищного нерва длиной 1 см показала, что 16,0% волокон

регенерировали в трансплантат на 30 сутки, 60,3% - на 90 сутки, а 34,7% регенерировали в дистальный сегмент. Применение концентрата аспирата костного мозга значительно увеличило регенерацию на 30 сутки, что составило 31,9% в трансплантате, 8,7% - в дистальном сегменте, а на 90 сутки - до 68,0% и 60,1%, соответственно. Длительная регенерация нервов привела к прогрессирующей атрофии мышц с уменьшением содержания мышечных волокон до 68,2% и 27,8%. В группе с концентратом аспирата гипотрофия была отсрочена (процент мышечных волокон составил 82,8% и 57,2%). Содержание продуктов перекисного окисления резко увеличилось на 30 сутки и уменьшилось на 90 сутки с активацией ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (активность каталазы увеличена на всех сроках). Выявлено снижение окислительной модификации липидов и белков в группе с концентратом аспирата с увеличением активности глутатионпероксидазы, что демонстрирует подерживающий эффект клеток аспирата костного мозга.

რეზიუმე

საჯდომი ნერვის რეგენერაცია აუტოპლასტიკის და ძვლის ტვინის ასპირატის კონცენტრატის გამოყენების შემდეგ

¹ი.გაიოვინი, ⁴ს.საგოსკო, ²ი.ლაბუნეცი, ³ნ.უტკო, ³ა.მაკარენკო, ⁴ი.ჩაიკოვსკი

¹ტრანსმეტოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი, ქვედა კიდურების მიკროქირურგიისა და რეკონსტრუქციულ-ადგილობრივი ქირურგიის კლინიკა; ²გენეტიკური და რეგენერაციული მედიცინის ინსტიტუტი, ექსპერიმენტული მოდელების, უჯრედული და ქსოვილოვანი ტექნოლოგიების ლაბორატორია; ³პერეასლაგ-ხმელნიცკის გრ. სკოლოროდას სახ. სახელმწიფო პედაგოგიური უნივერსიტეტი; ⁴ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, პისტოლოგიისა და ემბრიოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვლის ტვინის აუტოლოგიური ასპირატის კონცენტრატის გავლენის შეფასება საჯდომი ნერვის რეგენერაციაზე და *m. tibialis cranialis*-ის ატროფიაზე. ბოცვრებში მოდელირდებოდა 1 სმ სიგრძის საჯდომი ნერვის აუტოპლასტიკა, პლასტიკის მიდამოს ირგვლივ კი თავსდებოდა ძვლის ტვინის ასპირატი.

აუტოლოგიური ასპირატი (2 მლ) მიიღებოდა ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილიდან, მას ემატებოდა დექსტროზას ციტრატი (1:8), ცენტრიფუგირდებოდა, 1 მლ ერთთროციტულ ფრაქციას გელის მისაღებად ემატებოდა 0,1 მლ ხარის თრომბინი. 30-

და 90-ე დღეს შეფასდა საჯდომი ნერვის რეგენერაციის დონე და მორფოლოგიური ცვლილებები *m. tibialis cranialis*-ში, ასევე, ამ კუნთში ლიპიდების და ცილების ჟანგვითი მოდიფიკაციის პროდუქტების შემცველობა (TBA-აქტიური პროდუქტები, დიენური კონიუგატები და კარბონილური ჯგუფები) და ანტიოქსიდაციური ფერმენტული სისტემის აქტივობა (კატალაზა, გლუტათიონპეროქსიდაზა, გლუტათიონრედუქტაზა).

ნერვული ბოჭკოების რეგენერაციის კვლევით საჯდომი ნერვის 1 სმ-იანი ტრანსპლანტატის გამოყენებისას დადგინდა, რომ ბოჭკოების 16% ტრანსპლანტატში რეგენერირდა 30-ე დღეს, 60% - 90-ე დღეს, 34,7% კი რეგენერირდა დისტალურ სეგმენტში. ძვლის ტვინის ასპირატის კონცენტრატის გამოყენებამ გაზარდა რეგენერაცია, რამაც 30-ე დღეს ტრანსპლანტატში შეადგინა 31,9%, დისტალურ სეგმენტში - 8,7%, 90-ე დღეს კი, შესაბამისად, 68,0% და 60,1%. ნერვების ხანგრძლივმა რეგენერაციამ გამოიწვია კუნთების პროგრესირებადი ატროფია კუნთოვან ბოჭკოთა შემცირებით 68,2%-დან 27,8%-მდე. ასპირატის კონცენტრატის ჯგუფში პიპოტროფია გადაეადდა (კუნთოვან ბოჭკოთა რაოდენობამ შეადგინა 82,8% და 57,2%). ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტების შემცველობა, ფერმენტების (გლუტათიონპეროქსიდაზა, გლუტათიონრედუქტაზა) აქტივაციასთან ერთად, გაიზარდა 30-დღეს და შემცირდა 90-ე დღეს. კატალაზას აქტივობა კვლევის ყველა ვადაზე იყო მომატებული. ასევე, ლიპიდების და ცილების ჟანგვითი მოდიფიკაციის შემცირება გამოვლინდა ასპირატის კონცენტრატის ჯგუფში, სადაც აღინიშნა გლუტათიონპეროქსიდაზას აქტივობის დამატებითი ზრდა, რაც მიუთითებს ძვლის ტვინის ასპირატის უჯრედების ხელშემწყობ ეფექტზე.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ (ОБЗОР)

¹Жармаханова Г.М., ¹Сырлыбаева Л.М., ²Нурбаулина Э.Б., ³Батырова Т.Ж., ⁴Байкадамова Л.И.

Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова,

¹кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики; ²кафедра общей врачебной практики №2;

³кафедра нормальной физиологии; ⁴Медицинский центр Актобе, Казахстан

Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней обмена веществ, относящихся к лизосомным болезням накопления, обусловленных генетической неполноценностью лизосомальных ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны (ГАГ).

МПС занимают одно из первых мест среди лизосомных болезней накопления. По современной классификации описано 7 типов и 11 подтипов МПС. Все МПС наследуются по аутосомно-рецессивному типу за исключением МПСII, для которого характерно X-сцепленное рецессивное наследование [25,70]. Общая распространенность МПС как в целом, так и отдельных типов, варьирует в пределах от 1,04 до 4,8 на 100 000 живорожденных детей в зависимости от страны, региона и этнического происхождения (Бразилия - 1,04;

США - 1,2, Япония -1,53; Швейцария - 1,56; Германия -3,51; Чехия -3,72; Эстония - 4,05; Нидерланды - 4,5; Португалия -4,8). В Европе и странах Азии чаще встречается МПСII типа [35]. Согласно результатам недавно проведенного исследования, в Казахстане частота встречаемости всех типов МПС составляет 0,75 на 100 000 живорожденных детей. Среди всех типов МПСII занимает наибольший удельный вес - 42,2%, далее МПСI - 28,8%; МПСVI - 17,7% и наименьший удельный вес у МПСIVA - 11,1% [2].

Распад макромолекул ГАГ происходит в лизосоме с участием ферментов и начинается с терминального моносахарида. Мутации в лизосомальных ферментах приводят к первоначальному накоплению недеградированных субстратов в лизосомах [76]. Лизосомы содержат различные

активные ферменты - гидролазы, такие как гликозидазы, сульфатазы, фосфатазы, липазы, фосфолипазы, протеазы и нуклеазы в кислой среде. Оптимум pH для этих гидролаз составляет около 5, в связи с чем, активность ферментов ограничена при повреждении лизосом и выходе гидролаз в цитозоль. Внеклеточные молекулы, подлежащие деградации, попадают в клетку различными способами, одним из которых является рецепторно-опосредованный эндоцитоз, включающий связывание лиганда с рецептором на плазматической мембране. Далее происходит последовательное присоединение к цитоплазматической поверхности мембраны клатрина и формирование «окаймленной ямки», которая инвагинирует с образованием окаймленного пузырька, переносащего комплекс лиганда с рецептором в цитоплазму [23]. Большинство лизосомальных ферментов поступают в лизосому посредством сигнала распознавания (обычно маннозо-6-фосфата) и его соответствующих рецепторов, к N-связанным олигосахаридным боковым цепям полипептида добавляется маннозо-6-фосфат [81]. Для полной активации некоторых лизосомальных гидролаз необходимо присутствие белков-активаторов; мутации, влияющие на эти белки-активаторы, имитируют дефицит гидролазы [58]. В дополнение к дефектам лизосомального фермента и белка-активатора существуют также нарушения транспорта лизосомальных мембран, при которых нарушается способность вывести небольшую молекулу из лизосомы в цитоплазму [23]. Таким образом, в случае отсутствия лизосомальных ферментов либо нарушения их активности в результате генетической неполноценности данных ферментов, в тканях накапливаются неразрушенные или частично разрушенные ГАГ, что приводит к возникновению МПС.

Результатом различных мутаций могут быть одинаковые замены аминокислот, приводящие к нарушению структуры и функции синтезируемого полипептида.

МПС I типа обусловлен мутациями в гене α -L-идуронидазы (IDUA), который локализован на 4 хромосоме человека в локусе 4p16.3. По состоянию на октябрь 2019 г. в международной базе данных Human Gene Mutation Database (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=IDUA>) описаны 292 мутации в гене IDUA (миссенс, нонсенс мутации, мутации сайта сплайсинга, делеции, инсерции). По данным E. Poletto и соавт. [59] наиболее распространенным вариантом в большинстве стран Европы, Америки и Австралии является p.Trp402Ter.; в странах Северной и Восточной Европы часто встречается аллель p.Gln70Ter; в странах Северной Африки - p.Pro533Arg. Для МПС I характерен висцеральный фенотип: грубые черты лица («гаргоилизм»), отставание в психическом и физическом развитии (гипостатура), гепатоспленомегалия, пупочные и паховые грыжи, обструкция верхних дыхательных путей, поражение сердечно-сосудистой системы (ССС), множественные дизостозы. Выделяют 3 клинические формы МПС I: тяжелая - синдром Гурлер, средней тяжести - синдром Гурлер-Шейе и легкой степени - синдром Шейе [2].

В базе данных HGMD зарегистрировано 659 мутаций, вызывающих МПС II типа (синдром Хантера), которые представлены миссенс/нонсенс мутациями, делециями, мутациями сайта сплайсинга и инсерциями. МПС этого типа характеризуется мутацией в гене идуронат-2-сульфатазы (IDS), локализованном на X хромосоме человека в локусе Xq28. Ген IDS содержит 9 экзонов, кодирующих идуронат-сульфатазу. Для МПС II характерен висцеральный фенотип, однако с более выраженным поражением слуха и зрения.

Тяжелые формы МПС II типа связаны с грубыми изменениями структуры гена, такими как делеции значительных участков и рекомбинации IDS-IDS2, мягкие формы МПС II обусловлены миссенс мутациями. Мутация в гене IDS часто встречается в популяциях Восточной Азии [35] и очень редко в Южной Америке [12]. Мутации рекомбинации IDS-IDS2 чаще наблюдаются у корейских пациентов с тяжелой формой МПС II типа [15].

МПС III типа (синдром Санфилиппо) имеет 4 подтипа (A, B, C и D), соответственно, обусловлен мутациями в генах SGSH (150 мутаций по данным HGMD), NAGLU (177 мутаций), HGSNAT (72 мутации) и GNS (25 мутаций).

Среди МПС III типа МПС IIIA имеет самый тяжелый фенотип, характерно раннее начало, быстрое развитие симптомов и высокая смертность. Локус гена гепаран-N-сульфатазы SGSH находится на хромосоме 17q25.3, содержит 8 экзонов. МПС IIIA типа наиболее распространен в Северной Европе. МПС IIIB типа связан с мутациями гена N-ацетил-a-D-гликозаминидазы (NAGLU). Ген локализован на 17 хромосоме, локус q21.1, содержит 6 экзонов и кодирует белок из 743 аминокислот. МПС данного типа наиболее распространен в Греции, составляет 81% среди всех диагностированных случаев МПС III. В 70% случаев обнаружены мутантные аллели p.Y140C, p.H414R и p.R626X [8]. Мутантный аллель p.R643C связан с мягкой формой МПС IIIB, тяжелая форма заболевания обусловлена аллелями p.R297X, p.P521L, p.R565W и p.R626X [35].

МПС IIIC - тяжелое заболевание, вызванное мутациями в гене ацетил-КоА-глюкозамин-N-ацетилтрансферазы (HGSNAT), который локализован в хромосоме 8p11.1 и содержит 18 экзонов, кодирующих полипептид из 635 аминокислот. В Голландии среди пациентов наиболее распространенными мутациями являются p.R344C и p.S518F [62]. Для МПС IIIC характерны прогрессирующая неврологическая симптоматика и нарушение зрения.

Известны 25 мутаций гена N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (GNS), вызывающих МПС IIID типа. Ген GNS локализован в хромосоме 12, локус 12q14, состоит из 14 экзонов, кодирующих белок из 552 аминокислот [51].

В настоящее время зарегистрировано 348 мутаций гена N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатаза (GALNS), формирующего МПС IVA (синдром Моркио). Ген картирован на 16 хромосоме в локусе 16q24.3. Дефицит данного фермента приводит к накоплению в организме ГАГ, хондроитин-6-сульфата и кератансульфата. Наиболее распространенными мутациями в гене GALNS являются: p.R386C, p.G301C, p.I113F, p.M1, p.R253W, p.A291 T, p.T312S, p.M391 V [35, P.16]. МПС IVA имеет 3 фенотипические формы в зависимости от роста: тяжелая форма - рост менее 120 см, промежуточная - между 120-140 см и мягкая форма - рост более 140 см.

МПС IVB связан с мутациями (234 по данным HGMD) гена β -галактозидаза (GLB1), которые приводят к накоплению кератансульфата. Мутация p.R59H наиболее часто распространена в популяции Испании, реже выявляются мутации c.588_591insT, p.D441N, p.R201H, p.K346N и p.R590C [64].

МПС VI типа (синдром Марото-Лами) обусловлен мутациями в структурном гене лизосомной N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B - ARSB), которая ответственна за метаболизм дерматансульфата. Ген картирован на 5 хромосоме 5q11-q13, состоит из 8 экзонов, кодирующих пропептид из 533 аминокислот. В настоящее время описано 208 мутаций гена ARSB. Наиболее часто встречающимися

мутациями являются 1533del23, p.R315Q и p.S384N [34]. Для МПСVI характерен висцеральный фенотип: низкий рост, «гарголизм», гепатоспленомегалия, грыжи (пупочные и паховые), обструкция верхних дыхательных путей, поражение CCC, потеря зрения, помутнение роговицы, прогрессирующая гидроцефалия, сужение краниовертебрального канала с последующим развитием неврологической симптоматики [2].

По состоянию на октябрь 2019 года в базе данных HGMD зарегистрировано 66 мутаций гена β -D-глюкуронидазы (GUSB), вызывающих МПСVII типа (синдром Слая). Данный фермент участвует в расщеплении гепарансульфата, дерматансульфата и хондроитинсульфата. Ген GUSB картирован на 7 хромосоме 7q21.11, состоит из 12 экзонов, кодирующих пропептид из 651 аминокислоты. Мутации гена GUSB представлены миссенс-мутациями, делециями и мутациями сайта сплайсинга. Наиболее часто встречаются миссенс-мутации p.L176F, p.P415L, p.P408S, p.A619V, p.R216W, p.R382C и p.R477W [35]. Клинически характеризуется висцеральным фенотипом со снижением интеллекта, типичным проявлением для МПС данного типа является водянка плода.

Наиболее редким среди всех типов МПС (в мире описано несколько случаев) является МПСIX типа (синдром Натовикс), связанный с мутацией гена гиалуронидазы (HYAL1). Ген картирован в 3 хромосоме, локус 3p.21.3, по данным базы HGMD описано 3 мутации. Исследователи из Канады [73] описали две мутации в аллелях HYAL1 p.E268K, 1361del37ins14, а в 2011 году Imundo L. и соавт. [32] обнаружили делецию c.104delT в гене HYAL1. Для МПС данного типа характерны низкий рост, расщелина неба, частые отиты, появление мягких узелков вокруг суставов с периодически появляющейся болезненной припухлостью.

Роль гликозаминогликанов в развитии мукополисахаридозов. Для выяснения роли ГАГ в патогенезе МПС как основного субстрата накопления необходимо понять их структуру и сигнальные возможности. ГАГ - линейные отрицательно заряженные полисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц с различными уровнями сульфатирования. Полисахариды ковалентно связаны с белком в молекуле протеогликанов. ГАГ и протеогликаны являются обязательными структурными компонентами межклеточного матрикса, принимают участие в межклеточных взаимодействиях, играют значимую роль в формировании и поддержании формы клеток, образовании каркаса при формировании тканей. ГАГ подразделяются на пять основных групп в соответствии с повторяющейся субъединицей: хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат и гиалуроновая кислота [18,39,44]. Хондроитинсульфаты самые распространенные ГАГ в организме человека, выделяют 2 вида хондроитинсульфатов: хондроитин-4-сульфат, который содержится в костной и хрящевой тканях и хондроитин-6-сульфат, входящий в состав ГАГ кожи, сухожилий, суставов, сердечных клапанов. Гепарансульфат входит в состав протеогликанов базальных мембран, является компонентом клеточной поверхности. В роговице глаза находятся кератансульфат I, в хрящевой ткани, костях и межпозвоночных дисках - кератансульфат II [1].

Многочисленными исследованиями показана значимая роль ГАГ и протеогликанов в биологических процессах: ангиогенез, развитие, рост, воспаление, вну-

триклеточная сигнализация (факторы роста, рецепторы клеточной поверхности, цитокины, хемокины, ферменты, белки комплемента), прогрессирование рака. ГАГ связывают и взаимодействуют с различными лигандами, такими как морфогены, факторы роста, белки плазмы, иммуномодуляторы, компоненты внеклеточного матрикса, ферменты [6,10,13,30,33,38,78,80].

ГАГ при взаимодействии с такими протеинами как хемокины, цитокины, морфогены, факторы роста, молекулы адгезии индуцируют воспаление в разных клетках. Недеградированные ГАГ связываются с Toll-подобными рецепторами-4 (TLR4) путем стимулирования провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1 β , NF κ B, MCP-1 и MIP-1 α), активирования деструктивных энзимов и оксида азота NO, запускают воспалительные процессы, активизируют продукцию свободных радикалов, окислительную модификацию белков и нуклеиновых кислот [16,24,56,60,68]. Необходимо отметить, что большинство провоспалительных цитокинов продуцируется активированной микроглией, сами активированные астроциты и даже нейроны способны распространять провоспалительную передачу сигналов цитокинов [6]. При развитии воспалительного процесса ГАГ могут высвобождаться из протеогликанов путем прямого или ферментативного расщепления гепараназой, установлено, что эти фрагменты ГАГ обладают высокой иммуногенностью при аутоиммунных, нейродегенеративных заболеваниях и МПС [19,57].

Являясь компонентами плазматических мембран клеток, синаптических пузырьков, гепарансульфаты могут функционировать как рецепторы для протеаз и ингибиторов протеаз и принимать участие в клеточной адгезии и межклеточных контактах [29,45,65]. Будучи многофункциональными молекулами, гепарансульфаты участвуют в различных специфических взаимодействиях одновременно, модулируют активность факторов роста, таких как фактор роста фибробластов (FGF), эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [10,37,49].

Гепарансульфаты активно участвуют в регуляции градиентов хемокинов и цитокинов, продуцируемых клетками, стимулированными провоспалительными цитокинами - интерлейкином-1 (IL-1) и фактором некроза опухолей- α (TNF- α). Гепарансульфаты способны связывать цитокины, хемокины, факторы роста и морфогены, защищая их от протеолиза. Мембранные гепарансульфаты протеогликанов действуют как корцепторы для различных рецепторных тирозинкиназ, снижая порог их активации или изменяя продолжительность сигнальных реакций; при этом функция корцептора заключается в содействии образованию комплексов лиганд-рецептор или конформационного изменения лиганда и/или рецептора [75]. Взаимодействие гепарансульфатов с молекулами адгезии, рецепторными тирозинкиназами (RTK) и TLR4 рецепторами объясняет их решающую роль в регуляции клеточной адгезии и миграции, пролиферации, врожденного иммунитета, ангиогенеза, апоптоза и аутофагии [14,26,46,63].

Накопление гепарансульфатов является одной из основных патологических особенностей МПСI, II, III и VII типов, как результат дефицита лизосомальной гидролазы. У пациентов с МПС наблюдается поражение ЦНС, органо-мегалия, дегенеративные заболевания суставов, снижение роста костей. Вовлечение ЦНС может проявляться нарушением когнитивных функций, эпилептическими

припадками [9,67]. Избыток гепарансульфатов из-за дефицита фермента наблюдается не только в компартменте лизосом, но также перераспределяется на нелизосомные участки и внеклеточные локализации. Гепарансульфаты протеогликанов содержат сайты связывания для многих растворимых медиаторов иммунной системы и могут либо стимулировать, либо ингибировать их активность, тем самым играя значимую роль в регуляции иммунных реакций [17]. Так, гепарансульфаты связывают и регулируют активность ряда цитокинов, которые поддерживают активацию микроглии, участвующей в нейродегенерации при МПС. Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено повышение при МПС уровней гепарансульфатов в плазме, спинномозговой жидкости, обильное накопление гепарансульфатов в определенных областях ЦНС, включая кору головного мозга, зубчатую извилину, мозжечок и ствол мозга [5,48,53,61,71,79]. На экспериментальных моделях МПСIII типа продемонстрировано накопление частично деградировавшего гепарансульфата в лизосомальных компартментах нейронов и микроглии [48,50,55].

Взаимодействие ГАГ со специфическими ко-факторами и рецепторами определяют их роль в гомеостазе и развитии заболевания [65]. Во время полимеризации цепи ГАГ подвергаются нескольким модификациям, включая сульфатирование аминокислот и уронных кислот, эти модификации играют значимую роль в управлении изменчивостью и активностью ГАГ [40]. Экспериментальными исследованиями выявлено значительное увеличение уровня сульфатации дисахаридов гепарансульфатов у мышей с моделью МПСI, II, IIIA, IIIB и IIIC типов [27,31,72,79]. Немаловажным является, что гепарансульфаты, будучи связанными с протеогликаном, не способны к активации TLR4. Освободившись от протеогликана, растворимые фрагменты гепарансульфатов могут выполнять роль агониста TLR4 и стимулировать иммунный ответ [4,28,57].

Накопление дерматансульфатов приводит к вовлечению в патологический процесс костно-суставной системы при МПСI, II, VI и VII типов, а также поражение клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального и аортального клапана) при МПСI, II и VI. Для дерматансульфатов также характерна активация сигнального пути TLR4 рецепторов, что, в свою очередь, приводит к синтезу и секреции воспалительных медиаторов, хемокинов, цитокинов, матриксной металлопротеиназы, оксида азота, способствуя развитию апоптоза хондроцитов, воспалительной деструкции суставов. Накопление дерматан- и гепарансульфатов приводит к развитию дефекта остеокластов и ингибированию активности коллагеназы, что является причиной нарушения эндохондриальной оксификации. Провоспалительные цитокины, повышая экспрессию рецепторов активаторов NF- κ B (RANKL) и активируя рецепторы на поверхности моноцитов, стимулируют резорбцию костных остеокластов [11,42,68].

Необходимо отметить, что при МПС различных типов выявлены также повышенные уровни аномальных белков, связанных с болезнью Альцгеймера и другими таупатиями. Так исследованиями на экспериментальной модели МПС III типа показано отложение в мозге мышей лизоцима, фосфорилированной таукиназы, белка-предшественника амилоида- β , амилоида, α -синуклеина [7,54,55].

Таким образом, значимым эффектом накопления ГАГ при МПС является активация провоспалительных сигнальных

путей. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что данный механизм вовлечен в патофизиологию поражения нервной, костно-суставной, дыхательной систем. Недеградированные ГАГ могут имитировать липополисахарид (компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий), который увеличивает экспрессию генов, кодирующих TLR4 рецепторы, посредством активации генов LPS (липополисахарид связывающий белок), MyD88 (адаптерный белок - myeloid differentiation factor-88) [28]. Toll-подобные рецепторы действуют совместно с другими паттерн-распознающими рецепторами, запуская механизмы врожденного иммунитета, связанные с воспалением [3]. Воспалительный сигнальный каскад вызывает макромолекулярный белковый комплекс – инфламмасому. Активация инфламмасом опосредуется врожденной иммунной системой в ответ на такие стрессовые сигналы клетки, как дисфункция лизосом, нарушение регуляции ионного гомеостаза (снижение внутриклеточной концентрации калия и повышение кальция) и окислительный стресс [43]. При возникновении определенных стимулов соответствующие рецепторы воспаления могут олигомеризоваться в активирующий каспазу-1 комплекс, который инициирует созревание IL-1 β , IL-18, высвобождение их во внеклеточное пространство и вызывает пироптоз (тип воспалительной гибели клеток) [47,66,69].

Нерасщепленные ГАГ способны стимулировать клональную экспансию T- и B-лимфоцитов, макрофагов, запуская, таким образом, процессы иммунизации против собственных антигенов (недеградированных ГАГ) и развитие хронического воспалительного процесса [77]. На экспериментальной модели МПСIIIA типа продемонстрировано повышение экспрессии иммуносвязанных генов врожденного и адаптивного иммунитета. Накопление ГАГ инициирует патологический иммунный ответ, запускает аутоиммунный процесс, приводящий в дальнейшем к нейро-воспалению [21,36].

Анализ современных литературных данных показывает, что при МПС, помимо накопления в лизосомах ГАГ вследствие дефицита расщепляющих их ферментов, также происходит накопление недеградированных субстратов в различных компартментах клетки, во внеклеточном матриксе, что приводит к нарушению клеточных процессов, дисфункции тканей и органов, вторичным изменениям гомеостаза, посредством запуска каскада воспалительных и иммунологических процессов.

Заключение. Новое видение патофизиологии мукополисахаридозов предполагает, что вторичные и третичные события, такие как активация внутриклеточной сигнализации - клеточных путей, значительно способствуют возникновению повреждения тканей и клинических проявлений.

Знание патофизиологии МПС необходимо для разработки терапевтических стратегий лечения этих нарушений. В течение десятилетий основной подход к лечению МПС основывался на восстановлении равновесия баланса между количеством субстрата, доставляемого лизосомам для деградации, и количеством ферментов, расщепляющих данный субстрат. С этой целью разработаны различные терапевтические подходы, направленные либо на снижение потока субстратов к лизосомам (субстратредуцирующая терапия) либо для обеспечения нормально функционирующих ферментов из внешних источников (ФЗТ, ТГСК, генная терапия). Нельзя не отметить, что данные подходы имеют ограничения, особенно с точки зрения биораспределения

терапевтических агентов, ограниченной эффективности препаратов в конкретных тканях (для ФЗТ), влияют на качество жизни пациентов. Так, например, значимые клетки-мишени у пациентов с МПС (головной мозг, костная ткань, сердце, глаза) невосприимчивы к ФЗТ из-за неспособности ферментов достигать терапевтических уровней в этих тканях, рекомбинантные ферментные препараты весьма дороги (несколько сотен тысяч евро на лечение одного пациента в год). Еженедельные парентеральные введения рекомбинантных ферментов оказывают тяжелое влияние на качество жизни пациентов и их семей и часто требуют внутривенных устройств с последующим риском инфекции [2,20,52].

Детальное изучение клеточных процессов, участвующих в патофизиологии МПС, дает ключ к устранению ограничений существующих методов лечения и определению дополнительных терапевтических целей. В принципе, некоторые из сигнальных путей, нарушение которых приводит к развитию МПС, могут подвергаться фармакологическому манипулированию, представлять новые терапевтические мишени, потенциально превращаясь в дополнительные, эффективные инструменты терапии МПС. В настоящее время, благодаря новым технологиям устраняются некоторые ограничения методов лечения МПС, апробируются новые стратегии терапии мукополисахаридозов, в частности многообещающие подходы демонстрируют доклинические исследования интратекальной доставки рекомбинантных ферментов, высокодозной ферментозаместительной терапии, применения модифицированных ферментов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, фармакологических шаперонов, клеточной, генной и субстратредуцирующей терапии. Хотя первые результаты стратегий по исправлению вторичных нарушений клеточных сигнальных путей все еще являются предварительными, разумно ожидать, что более полная характеристика точных механизмов, вовлеченных в патофизиологию МПС, позволит разработать новые, дополнительные терапевтические стратегии мукополисахаридозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авитеков Д.С., Е., Локес Е.П., Ставицкий С.А., Яценко И.В., Бондаренко В.В. Изменения биохимического состава сыворотки крови в условиях хронической нитратной интоксикации (экспериментальное исследование). *Georgian Med News*. 2014;11(236):102-105.
2. Тулебаева А.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан: дисс. доктора философии (PhD): 6D110100.- Алматы: 2018;115.
3. Тырнова Е.В., Алешина Г.М., Янов Ю.К., Кокряков Оценка экспрессии гена Toll-подобного рецептора 4 в слизистой оболочке верхних дыхательных путей. *Цитокины и воспаление* 2015; 14(2): 35-41.
4. Archer L.D., Langford-Smith K.J., Bigger B.W., Fildes J.E. Mucopolysaccharide diseases: a complex interplay between neuroinflammation, microglial activation and adaptive immunity. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014;37(1):1-12.
5. Arfi A., Richard M., Gandolphe C., Bonnefont-Rousselot D., Therond P., Scherman D. Neuroinflammatory and oxidative stress phenomena in MPS IIIA mouse model: the positive effect of longterm aspirin treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2011;103(1):18-25.
6. Ausseil J., Desmaris N., Bigou S., Attali R, Corbineau S, Vitry S, et al. Early neurodegeneration progresses independently of microglial activation by heparin sulfate in the brain of mucopolysaccharidosis IIIB mice. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2296.
7. Beard H., Hassiotis S., Gai W.P., Parkinson-Lawrence E., Hopwood J.J., Hemsley K.M. Axonal dystrophy in the brain of mice with Sanfilippo syndrome. *Exp. Neurol.* 2017;295:243-255.
8. eesley C., Moraitou M., Winchester B., Schulpis K., Dimitriou E., Michelakakis H. Sanfilippo B syndrome: molecular defects in Greek patients. *Clinical genetics*. 2004; 65:143-149.
9. Bigger B.W., Begley D.J., Virgintino D., Pshezhetsky A.V. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol. Genet. Metab.* 2018;125(4):322-331.
10. Billings P.C., Pacifici M. Interactions of signaling proteins, growth factors and other proteins with heparan sulfate: mechanisms and mysteries. *Connect. Tissue Res.* 2015;56 (4): 272-280.
11. Brands M.M., Frohn-Mulder I.M., Hagemans M.L., Hop W.C., Oussoren E., Helbing W.A. et al. Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *Journal of Inherited Metabolic diseases*. 2013;36(2):227-234.
12. Brusius-Facchin A.C., Schwartz I.V., Zimmer C., Ribeiro M.G., Acosta A.X., Horovitz D., et al. Mucopolysaccharidosis type II: identification of 30 novel mutations among Latin American patients. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;111:133-138.
13. Campo G.M., Avenoso A., Campo S., D'Ascola A., Traina P., Sama D., et al. Glycosaminoglycans modulate inflammation and apoptosis in LPS-treated chondrocytes. *J. Cell. Biochem.* 2009;106(1):83-92.
14. Celie J.W., Beelen R.H. van den Born J. Heparan sulfate proteoglycans in extravasation: assisting leukocyte guidance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:4932-49.
15. Cho S.Y., Sohn Y.B., Jin D.K. An overview of Korean patients with mucopolysaccharidosis and collaboration through the Asia Pacific MPS Network. *Intractable & rare diseases research*. 2014;3:79-86.
16. Clarke L.A. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):13-18.
17. Collins L.E., Troeberg L. Heparan sulfate as a regulator of inflammation and immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2019;105(1):81-92.
18. Couchman J.R., Pataki C.A. An introduction to proteoglycans and their localization. *J Histochem Cytochem.* 2012;60:885-897.
19. Coutinho M.F., Lacerda L., Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem. Res. Int.* 2012;2012:471325.
20. De Pasquale V., Pavone L.M. Heparan sulfate proteoglycans: The sweet side of development turns sour in mucopolysaccharidoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(11):165539.
21. DiRosario J., Divers E., Wang C., Etter J., Charrier A., Jukkola P. et al. Innate and adaptive immune activation in the brain of MPS IIIB mouse model. *J Neurosci Res.* 2009;87(4):978-90.
22. Fecarotta S., Gasperini S., Parenti G. New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):124.
23. Ferreira C., Gahl W. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis.* 2017;2(1-2):1-71.
24. Filippon L., Wayhs C.A., Atik D.M., Manfredini V., Herber S., Carvalho C.G. et al., DNA damage in leukocytes from pretreatment mucopolysaccharidosis type II patients; protec-

- tive effect of enzyme replacement therapy. *Mutat. Res.* 2011; 721:206-210.
25. Filocamo M., Tomanin R., Bertola F., Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):129.
26. Gandhi, N.S., Mancera, R.L. The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem. Biol. Drug Des.* 2008;72(6):455-482.
27. Gleitz H.F., Liao A.Y., Cook J.R., Rowston S.F., Forte G.M., D'Souza Z. et al. Brain-targeted stem cell gene therapy corrects mucopolysaccharidosis type II via multiple mechanisms. *EMBO Mol. Med.* 2018;10(7). pii: e8730.
28. Goodall K.J., Poon I.K., Phipps S., Hulett M.D. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS ONE.* 2014;9(10): e109596.
29. Gulati K., Poluri K.M. Mechanistic and therapeutic overview of glycosaminoglycans: the unsung heroes of biomolecular signaling. *Glycoconj J.* 2016;33(1):1-17.
30. Guo N., DeAngelis V., Zhu C., Schuchman E.H., Simonaro C.M. Pentosan Polysulfate Treatment of Mucopolysaccharidosis Type IIIA Mice. *JIMD Rep.* 2019;43:37-52.
31. Holley R.J., Ellison S.M., Fil D., O'Leary C., McDermott J., Senthivel N. et al. (2018) Macrophage enzyme and reduced inflammation drive brain correction of mucopolysaccharidosis IIIB by stem cell gene therapy. *Brain.* 2018;141(1):99-116.
32. Imundo L., Leduc C.A., Guha S., Brown M., Perino G., Gushulak L., et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *Journal of inherited metabolic disease.* 2011;34:1013-1022.
33. Iozzo R.V., Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol.* 2015;42:11-55.
34. Karageorgos L., Brooks D.A., Pollard A., Melville E.L., Hein L.K., Clements P.R., et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Human mutation.* 2007; 28:897-903.
35. Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M., et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227-240.
36. Killedar S., DiRosario J., Divers E., Popovich P.G., McCarty D.M., Fu H. Mucopolysaccharidosis IIIB, a lysosomal storage diseases, trigger a pathogenetic CNS autoimmune response. *Journal of Neuroinflammation.* 2010;7:39.
37. Kim S.H., Turnbull J., Guimond S. Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. *J. Endocrinol.* 2011;209(2):139-151.
38. Kirn-Safran C., Farach-Carson M.C., Carson D.D. Multifunctionality of extracellular and cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Cell. Mol. Life Sci.* 2009;66(21):3421-3434.
39. Kiselova N., Dieker T., Spillmann D., Ramstrom M. An automated mass spectrometry-based screening method for analysis of sulfated glycosaminoglycans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450:598-603.
40. Kreuger J., Kjellen L. Heparan sulfate biosynthesis: regulation and variability. *J. Histochem. Cytochem.* 2012;60(12):898-907.
41. Kubaski F., Osago H., Mason R.W., Yamaguchi S., Kobayashi H., Tsuchiya M., et al. Glycosaminoglycans detection methods: Applications of mass spectrometry. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):67-77.
42. Lamanna W.C., Lawrence R., Sarrazin S., Esko J. D. Secondary storage of dermatan sulfate in Sanfilippo disease. *J. Biol. Chem.* 2011;286: 6955-6962.
43. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(16):397-411.
44. Li G., Li L., Tian F., Zhang L., Xue C., Linhardt R.J. Glycosaminoglycanomics of cultured cells using a rapid and sensitive LC-MS/MS approach. *ACS Chem Biol.* 2015;10(5):1303-10.
45. Li L., Ly M., Linhardt R.J. Proteoglycan sequence. *Mol Biosyst.* 2012;8(6):1613-25.
46. Marchand M., Monnot C., Muller L., Germain S. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019;89:147-156.
47. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:229-265.
48. Martins C., Hulkova H., Dridi L., Dormoy-Raclet V., Grigoryeva L., Choi Y. et al. Neuroinflammation, mitochondrial defects and neurodegeneration in mucopolysaccharidosis III type C mouse model. *Brain.* 2015;138(Pt 2):336-55.
49. Matsuo I., Kimura-Yoshida C. Extracellular modulation of Fibroblast Growth Factor signaling through heparan sulfate proteoglycans in mammalian development. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2013;23(4):399-407.
50. McGlynn R., Dobrenis K., Walkley S.U. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. *J. Comp. Neurol.* 2004;480(4):415-26.
51. Mok A., Cao H., Hegele R.A. Genomic basis of mucopolysaccharidosis type IIID (MIM 252940) revealed by sequencing of GNS encoding N-acetylglucosamine-6-sulfatase. *Genomics.* 2003;81:1-5.
52. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2014;111(2):63-72.
53. Naimy H., Powell K.D., Moriarity J.R., Wu J., McCauley T.G., Haslett P.A., Barbier A.J., Qiu Y. A novel LC-MS/MS assay for heparan sulfate screening in the cerebrospinal fluid of mucopolysaccharidosis IIIA patients. *Bioanalysis.* 2016;8(4):285-95.
54. Ohmi K., Kudo L. C., Ryazantsev S., Zhao H.Z., Karsten S.L., Neufeld E.F. Sanfilippo syndrome type B, a lysosomal storage disease, is also a tauopathy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009;106(20):8332-8337.
55. Ohmi K., Zhao H.Z., Neufeld E.F. Defects in the medial entorhinal cortex and dentate gyrus in the mouse model of Sanfilippo syndrome type B. *PLoS ONE.* 2011;6(11): e27461.
56. Opoka-Winiarska V., Jurecka A., Emeryk A., Tylki-Szymanska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidosis type I, II, VI and VIII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21(12):1813-1823.
57. Parker H., Bigger B.W. The role of innate immunity in mucopolysaccharide diseases. *J Neurochem.* 2019;148(5):639-651.
58. Platt F.M, Boland B., van der Spoel A.C. The cell biology of disease: lysosomal storage disorders: the cellular impact of lysosomal dysfunction. *J Cell Biol.* 2012;199:723-34.
59. Poletto E., Pasqualim G., Giugliani R., Matte U., Baldo G. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet.* 2018;94(1):95-102.
60. Polgreen L.E., Vehe R.K., Rudser K., Kunin-Batson A., Utz J.J., Dickson P., et al. Elevated TNF- α is associated with pain and physical disability in mucopolysaccharidosis types I, II, and VI. *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):427-30.
61. Roca C., Motas S., Marco S., Ribera A., Sánchez V., Sánchez X. et al. Disease correction by AAV-mediated gene therapy

in a new mouse model of mucopolysaccharidosis type IIID. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26(8):1535-1551.

62. Ruijter G.J., Valstar M.J., van de Kamp J.M., van der Helm R.M., Durand S., van Diggelen O.P., et. al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Molecular genetics and metabolism.* 2008; 93:104-111.

63. Saied-Santiago K., Bülow H.E. Diverse roles for glycosaminoglycans in neural patterning, *Dev. Dyn.* 2018;247(1):54-74.

64. Santamaria R., Chabas A., Coll M.J., Miranda C.S., Vilageliu L., Grinberg D. Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: possible common origin for the prevalent p.R59H mutation among gypsies. *Human mutation.* 2006;27(10):1060.

65. Sarrazin S., Lamanna W.C., Esko J.D. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(7). pii: a004952.

66. Schroder K., Zhou R., Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science.* 2010; 327(5963): 296-300.

67. Shapiro E.G., Jones S.A., Escolar M.L. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - neurological signs and symptoms. *Mol. Genet. Metab.* 2017;122S:1-7.

68. Simonaro C.M., Ge Y. Eliyahu, He X.Jepsen, Schuchman EH. Involvement of the Toll-like receptor 4 pathway and use of TNF-alpha antagonists for treatment of the mucopolysaccharidoses. *Proc National Academy Science USA.* 2010; 107(1): 222-227.

69. Song L., Pei L., Yao S., Wu Y. and Shang Y. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. *Front. Cell. Neurosci.* 2017;11:63.

70. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24):476.

71. Tanaka N., Kida S., Kinoshita M., Morimoto H., Shibasaki T., Tachibana K., Yamamoto R. Evaluation of cerebrospinal fluid heparan sulfate as a biomarker of neuropathology in a murine model of mucopolysaccharidosis type II using high-sensitivity LC/MS/MS. *Mol. Genet. Metab.* 2018;125(1-2):53-58.

72. Tordo J., O'Leary C., Antunes A., Palomar N., Aldrin-Kirk P., Basche M. et al. (2018) A novel adeno-associated virus capsid with enhanced neurotropism corrects a lysosomal transmembrane enzyme deficiency. *Brain.* 2018;141(7):2014-2031.

73. Triggs-Raine B., Salo T.J., Zhang H., Wicklow B.A., Natowicz M.R. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidoses IX. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(11):6296-300.

74. Ucakturk E., Chao C., Li L., Zhang F., Lindhardt R.J. Capillary electrophoresis for total glycosaminoglycan analysis. *Anal Bional Chem.* 2014;406:4617-4626.

75. Venero Galanternik M., Kramer K., Piotrowski T. Heparan sulfate proteoglycans regulate Fgf signaling and cell polarity during collective cell migration. *Cell Rep.* 2015;10(3):414-428.

76. Vitner E.B., Platt F.M., Futerman A.H. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J Biol Chem.* 2010;285(27):20423-7.

77. Wang JY, Roehrl MH. Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(22):14362-7.

78. Weiss R.J., Esko J.D., Tor Y. Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Org. Biomol. Chem.* 2017;15(27):5656-5668.

79. Wilkinson F.L., Holley R.J., Langford-Smith K.J., Badrinath S., Liao A., Langford-Smith A. et al. Neuropathology in mouse

models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35787.

80. Xie M., Li J.P. Heparan sulfate proteoglycan - a common receptor for diverse cytokines. *Cell. Signal.* 2019;54:115-121.

81. Zhang L., Sheng R., Qin Z. The lysosome and neurodegenerative diseases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2009;41(6):437-45.

SUMMARY

MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE MUCOPOLYSACCHARIDOSES (REVIEW)

¹Zharmakhanova G., ¹Syrlybayeva L., ²Nurbaulina E., ³Batyrova T., ⁴Baikadamova L.

West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, ¹Department of molecular biology and medical genetics; ²Department of general medical practice; ³Department of normal physiology; ⁴Medical center Aktobe, Kazakhstan

The review highlights the current knowledge about the potential role of glycosaminoglycans in the induction of inflammation and development of damage of the functional systems of the organs by mucopolysaccharides (MPS). Undegraded glycosaminoglycans are stimulants of secondary events in the form of complex pathogenetic cascades: accumulation of secondary substrates unrelated to the defective enzyme, abnormal composition of the membranes, disorders of intracellular vesicular transport, impairment of autophagy, change of intracellular signaling (aberrant activation of signaling pathways), abnormalities of calcium homeostasis, oxidative stress. Understanding of the cellular processes underlying the pathophysiology of MPS helps to address the limitations of the existing therapies and to identify new therapeutic targets, which potentially form additional and effective ways of the therapy of the patients with MPS.

Keywords: inherited metabolic disorders, mucopolysaccharidoses, glycosaminoglycans, lysosomal dysfunction, inflammation.

РЕЗЮМЕ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ (ОБЗОР)

¹Жармаханова Г.М., ¹Сырлыбаева Л.М., ²Нурбаулина Э.Б., ³Батырова Т.Ж., ⁴Байкадамова Л.И.

Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова, ¹кафедра молекулярной биологии и медицинской генетики; ²кафедра общей врачебной практики №2; ³кафедра нормальной физиологии; ⁴Медицинский центр Актобе, Казахстан

В обзоре обобщены современные знания о потенциальной роли гликозаминогликанов в индукции воспаления, развитии повреждений функциональных систем органов при мукополисахаридозах (МПС). Нерасщепленные гликозаминогликаны являются стимулятором вторичных событий в виде сложных патогенетических каскадов: накопление вторичных субстратов, не связанных с дефектным ферментом, аномальный состав мембран, нарушение внутриклеточного транспорта везикул и мембранных белков, аутофагии, из-

менение внутриклеточной сигнализации (аберрантная активация сигнальных путей), нарушение гомеостаза кальция, окислительный стресс. Понимание клеточных процессов, участвующих в патофизиологии МПС, способствует ре-

шению ограничений существующих методов лечения и определению новых терапевтических мишеней, которые потенциально формируют дополнительные и эффективные инструменты терапии больных МПС.

რეზიუმე

მუკოპოლისაქარიდოზების განვითარების მოლეკულურ-გენეტიკური ასპექტები (მიმოხილვა)

¹გ.კარმახანოვა, ¹ლ.სირლიბაევა, ²ენურბაულინა, ³ტ.ბატიროვა, ⁴ლ.ბაიკადამოვა

დასავლეთ ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹მოლეკულური ბიოლოგიისა და სამედიცინო გენეტიკის კათედრა; ²ზოგადი პრაქტიკის ექიმის კათედრა; ³ფიზიოლოგიის კათედრა; ⁴აქტობეს სამედიცინო ცენტრი, ყაზახეთი

მიმოხილვით პუბლიკაციაში განზოგადებულია თანამედროვე ცოდნა გლიკოზამინოგლიკანების პოტენციური როლის შესახებ ანთებისა და ორგანოთა ფუნქციური სისტემების დაზიანების ინდექსებში მუკოპოლისაქარიდოზების დროს. დაუშვლელი გლიკოზამინოგლიკანები წარმოადგენს სტიმულატორს მეორადი მოვლენებისათვის რთული პათოგენეზური კასკადის სახით: ფერმენტის დეფექტისაგან და-მოუკიდებელი მეორადი სუბსტრატების დაგროვება, მემბრანების ანომალური შემადგენლობა, ვეზიკულებისა და მემბრანული ცილების უჯრედშიდა

ტრანსპორტის და აუტოფაგის დარღვევა, უჯრედშიდა სიგნალიზაციის ცვლილებები (სასიგნალო გზების აბერაციული აქტივაცია), კალციუმის პომეოსტაზის დარღვევა, ჟანგვითი სტრესი.

მუკოპოლისაქარიდოზების პათოგენეზში მონაწილე უჯრედული პროცესების გაგება ხელს უწყობს მკურნალობის არსებული მეთოდების შეზღუდვების გადაწყვეტას, ახალი თერაპევტული სამიზნეების განსაზღვრას და მუკოპოლისაქარიდოზის მქონე პაციენტების მკურნალობისათვის ახალი და ეფექტური ინსტრუმენტებს ჩამოყალიბებას.

САЛЕРНСКИЙ КОДЕКС ЗДОРОВЬЯ КАК ИСТОЧНИК МЕДИКО-ФИЛОСОФСКИХ ЗНАНИЙ

¹Уварова Н.В., ¹Логвиненко Б.А., ¹Собакарь А.А., ²Марцеляк О.В., ³Слинько Д.В.

¹Днепропетровский государственный университет внутренних дел; ²Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко; ³Харьковский национальный университет внутренних дел, Украина

Медицина и философия имеют давнюю общую историю, истоки которой восходят к стремлению человека обосновать происходящие с ним внутренние явления и процессы, формирующие его мировоззрение. Проблемы бытия, рождения, смерти, гигиены, правильного питания, здоровья и старения находились в фокусе научных изысканий на всех этапах развития человечества. Многие из научных памятников древнего мира остаются актуальными и по сей день. Следует согласиться с Библией, что «...не здоровые имеют нужду во враче, но больные» (Ев. От Матфея 9:12) [6, с. 1275]. В интеллектуальных кругах античного периода, медицину называли сестрой философии, а к медицинским вопросам обращались в своих трудах Квинтиллиан, Плиний Старший, Гипократ, Эпикур, Протагор и многие другие мыслители. Так, Демокрит (ок. 460-370 гг. до н.э.) поднимал вопрос о том, что новая наука (философия – прим. наше) делает для души, как лекарства делают для тела? [16]. «Лечение души» обусловлено попыткой объяснить природу человека (микрокосма) как Вселенной. Со временем это привело к выделению философии медицины и развитию биоэтики как самостоятельной составляющей общемедицинских знаний.

По этому поводу А.А. Воронцов и Л.С. Бабинцев отмечают, что «...большинство врачебных научных выводов

по содержанию являются аксиомами, как математическое « $2 \times 2 = 4$ », и находятся вне времени и географического происхождения» [4]. Руководствуясь приведенным тезисом в призме исследуемой проблематики, отдельные положения Салернского кодекса здоровья, как важного источника медицинских знаний, являются актуальными и в наше время.

Цель исследования заключается в комплексном исследовании Салернского кодекса здоровья как средневековой медико-философской памятки и определении значимости его отдельных положений для решения проблем современной медицины. Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи: выявить актуальность предлагаемых Салернским кодексом здоровья методов лечения для современной медицины, определить его значение для формирования позитивного мировоззрения и взаимосвязи с состоянием физического здоровья человека, раскрыть значимость и потенциал указанного кодекса как источника медицинских и философских знаний.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели использованы общенаучные и специальные методы познания, выбранные с учетом предмета исследования. Использовались теоретические, эмпирические и исторические методы научного познания, в частности, анализ, синтез,

дедукция, сравнение, исторический метод и метод описания. Проведен анализ содержания Салернского кодекса здоровья на предмет его актуальности к сегодняшним реалиям. В ходе исследования использованы методы дедукции и сравнения для раскрытия отдельных составляющих медицинских знаний, содержащихся в этом трактате. Кроме того, анализ медицинского законодательства, публикаций в средствах массовой информации, научной периодики и букинистических изданий позволил определить сущность, особенности и влияние Салернского кодекса здоровья на современную медицину.

Результаты и их обсуждение. С развитием человеческой цивилизации происходит дифференциация представлений о внутреннем и окружающем мире. Имея общий источник, медицина и философия развиваются параллельно, образуя течения и направления, некоторые из которых пересекаются между собой, создавая новые медико-философские знания. Например, сегодня этические вопросы присущи как философии, так и медицине. Смена мировоззрения людей трансформирует общественные отношения, меняя мир в целом. Поэтому развитие познаний о человеческом теле и здоровье происходит одновременно с развитием человеческой цивилизации. В эпоху Средневековья, когда был составлен Салернский Кодекс здоровья, мировоззрение в Европе формировалось под влиянием религиозных норм, которые предусматривали множество запретов для изучения человеком его собственной природы. При этом для определенных слоев общества (дворянство, монахи, чиновники) были доступны труды античных ученых, в которых содержались знания о мире и человеке. Следовательно, формирование медицинских и философских взглядов в Западной Европе основывалось на работах античных философов с последующим вкраплением религиозных норм и постулатов, преимущественно христианского, реже – иудейского и мусульманского культов.

В философии медицины принято выделять период создания натурфилософских концепций медицины, когда происходит выделение из целостной философской деятельности медицины как самостоятельной формы, основанной на особенной, практической деятельности. При этом философия выступает мировоззренческой и методологической основой, связывающей разрозненные фрагменты медицинского знания в единую систему, включая их в мировоззренческую целостность [1]. Итак, медицинская практика была основана на религиозном мировоззрении и представлениях того времени о человеке и окружающем мире.

По мнению Ю.Л. Шевченко, философия в мировоззрении врачей является мировоззренческо-методологической основой современной научной картины мира, интеграции естественно-научных, медицинских и гуманитарных знаний, а также методологической основой медицинской теории и практики [12]. Это высказывание ученого подтверждает тезис о том, что философия выступает своеобразным путеводителем медицинской деятельности, определяет содержание биоэтики, является основой для развития прав человека четвертого поколения (биомодификаций, изменения пола, трансплантации, суррогатного материнства). Поэтому можно утверждать, что доминирование в отдельных государствах определенных мировоззренческих позиций создает рамки для медицинской деятельности, где одни и те же виды медицинского вмешательства могут восприниматься обществом по-разному (аборты, использование доноров-трупов).

Следует обратить внимание на то, что вопросы сохранения здоровья, изучения человеческого тела и особенностей его строения по сей день остаются наиболее актуальными в медицине. Если раньше Андреас Везалий испытывал давление за труды по анатомии человеческого тела, в частности кроветворную функцию печени, а Реальдо Коломбо за описание клитора, то сегодня в фокусе научных медицинских дискуссий находятся вопросы эвтаназии и клонирования человека. Продвигая науку вперед, человечество рассматривает преимущества и недостатки нововведений, тогда как религиозные деятели традиционно «сдерживают» стремительное развитие научных исследований. Это обусловлено тем, что характер многих инноваций в сфере здравоохранения касается биоэтических вопросов допустимых границ вмешательства в природу человека.

И.Г. Утюж отмечает, что «...предметным полем философии медицины является здоровье человека, как норма жизнедеятельности, как норма жизнеуспеха, как норма «вечной молодости», следовательно, тема здоровья является не только медико-биологической, но и социально-философской проблематикой» [10]. По нашему мнению, первоосновой для философии медицины является здоровье человека, а все остальное либо непосредственно с ним связано, либо касается его опосредованно. Именно здоровье является ключевым словом и объектом Салернского кодекса здоровья, который начинается и заканчивается своеобразными советами по его поддержанию: «... Хочешь быть крепким, при добром всегда здоровье – Темных чуждайся забот, низменным гневом не порть себе крови ...» (глава I), «... Тело – купальня и различные тогда пусть очищают лекарства ...» (Глава СIII) [3].

Итак, крупнейшей медико-философской проблемой можно назвать здоровье человека, т.е. состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только лишь отсутствие болезней и физических недостатков. Эти три составляющие здоровья закреплены в ст. 3 Закона Украины «Основы законодательства об охране здоровья» [7]. Именно к ним (связанным с физическим состоянием, влиянием темперамента и культурой питания) обращается автор Салернского кодекса здоровья – Арнольд де Вилланова.

В работе о геродиететике А.А. Кистеньова замечает, что Салернский кодекс здоровья является средневековым трактатом, где изложены «предписания долголетия». Сам Кодекс был написан в XIV веке философом и врачом Арнольдом де Вилланова (1235-1312 гг.), однако его первое издание вышло уже после смерти – в 1480 году [5]. Следует подчеркнуть действенность многих положений Кодекса, поскольку сам его автор прожил достаточно долгую жизнь (77 лет), придерживаясь предписаний созданного им медико-философского труда.

Кодекс с момента своего создания получил несколько названий, таких как «Medicina Salernitana», «De conservanda bona valetudine» и «Flos Medicinæ Scholæ Salerni» и был фундаментальным литературным документом медицинской школы, расположенной в г. Салерно. Оригинальное ядро Кодекса содержит около трехсот стихотворений, собранных и прокомментированных в тринадцатом веке Арнольдом де Вилланова, к которому были добавлены другие афоризмы, неизбирательно приписанные к Медицинской школе Салерно [17]. Интересно, что современные Интернет-источники по-разному представляют количество глав Салернского кодекса здоровья, что обусловлено ссылкой на различные его

издания, как в прозе, так и в поэтической форме. Считаем, что в медицинском аспекте наиболее значимым является точная передача сущности врачебных советов и предписаний, приведенных в произведении, что еще больше усложняется ввиду попыток сохранения поэтической формы изложения информации, как это делают большинство переводчиков, сохраняя форму, а не смысловое содержание документа.

Кроме того, Салернский кодекс здоровья издавался и переводился значительное количество раз в Европе. В русском переводе он появился в 1960, 1964 и 1970 гг. Перевод Салернского кодекса здоровья на украинский язык впервые осуществлен А. Содоморой в 1975 году на основании полного издания произведений Арнольда де Вилланова, вышедшего в г. Базель в 1585 году и состоящего из 102 стихотворных глав [9], а дополненное издание этого Кодекса на украинском и латинском языках вышло в свет лишь в 2011 году.

Автор Салернского кодекса здоровья воспринимается современными исследователями как врач, философ и алхимик. Например, К. Бандуровский в исследовании старения в эпоху Средневековья, приводит тезис о том, что: «... различные средства предлагал испанский врач Арнольд из Виллановы, автор Салернского кодекса здоровья, включая средства для сохранения потенции» [2]. В. Чебан и Л. Чебан называют автора Салернского кодекса здоровья, «врачом и философом Арнольдом из Виллановы» [11]. Приведенная характеристика полностью раскрывает историческую фигуру автора Кодекса как широко образованного человека и, в определенной степени, подтверждает многообразное содержание его ключевого труда – Салернского кодекса здоровья, представляющего собой медицинский и философский труд, изложенный в поэтической форме.

В большинстве случаев Салернский кодекс здоровья представляется как стихотворный диетический советчик. На самом деле его содержание является более сложным и глубоким, чем кажется на первый взгляд. Так, В.И. Смоляр утверждает, что размещенные в стихотворной форме в Салернском кодексе основные гигиенические критерии сохранения и укрепления здоровья, в частности о соблюдении законов рационального питания, сформированы еще в Средневековье [8]. Это безусловно так, однако медико-гигиенические критерии сохранения здоровья одновременно отражают мировоззренческие представления о здоровье человека и путях его сохранения. Анализ последних строк Главы I ярко это демонстрирует: «А когда не хватает врачей – пусть эти трое служат тебе врачами: спокойствие души, и отдых, и скромная пища» [3]. Или же Глава LV «Обычного всем я велю в питании держаться образа, а отклоняться – когда возникнет неотразимая потребность. Сам Гиппократ свидетельствует откуда все беды. В питании устоявшийся порядок – медицины основа. Беспорядок – то, как не лечи, все по-пустому» [3]. Системность, упорядочивание и умеренность питания являются основой успешного лечения. Следовательно, порядок – залог эффективности, а хорошее настроение, характер и умеренность выступают лекарствами для тела и души. Связь духовного и телесного является одним из основных постулатов Салернского кодекса здоровья и отражает современные представления о диететике, как науке о правильном образе жизни и питании.

Согласно С. Шапен, физиологические условия, как правило, могут иметь психологические причины. Поддержание здорового образа жизни жизненно важно для здоровья тела. Понятие, что здоровое тело было в причинно-следствен-

ной связи со здоровым умом нашло воплощение в крылатом латинском выражении – «В здоровом теле здоровый дух» (лат. «Mens sana in corpore sano»), что является народным отражением этого же взгляда, тогда как нравственная значимость управления желаниями является широко распространенным представлением о добродетели [18]. Авторский призыв к умеренности прослеживается на протяжении всего текста Кодекса, и в определенной степени может служить отражением взглядов на диететику самого Арнольда де Виллановы. Что касается сочетания «corpore et animus» на страницах Салернского кодекса здоровья, в Главах LXXXVI – LXXXIX указаны типы человеческих темпераментов (характеров): сангвиник, холерик, флегматик, меланхолик, где раскрыта взаимосвязь телесной конституции с особенностями душевных качеств людей, в соответствии с указанными типами [3].

Е.Е. Шиган отмечает, что в Салернском кодексе здоровья Арнольд де Вилланова уделяет особое внимание профилактическим мерам предотвращения заболеваний. Исследователь называет Кодекс первоисточником понятия риска, ведь именно в Салернском кодексе здоровья Арнольд де Вилланова впервые рассматривает разные обстоятельства, приводящие к заболеваниям. При этом автор Кодекса размышляет над совокупным действием нескольких обстоятельств, то есть над системным подходом к возникновению заболеваний [13]. С вышеизложенным можно согласиться лишь частично, ведь в Главе LV относительно причин заболеваний Арнольд де Вилланова обращается к Гиппократу, ссылаясь на него как впервые упоминающего причины болезней. К тому же традиции Средневековой медицины имеют в своем базисе античные основы, что демонстрирует Арнольд де Вилланова в Кодексе, упоминая Гиппократа.

Следует обратить внимание на другой фрагмент, где автор обращается к флеботомии, как медицинскому методу (Глава ХСI): «Берись кровь пускать только после семнадцатилетия, Духа много из жил выходит при кровопускании» [3]. Сама процедура детализирована в Главе ХСIV: «Что ж, когда вену надрезать решил, следует делать, Или когда пускаешь кровь, или когда завершил пускать? Смазывание тела, питье, умывание, движения, повязки – Все это в памяти хваткой храни, не дырявой» [3]. Интересно, что флеботомия, как метод лечения используется и в современной медицине, например, при заболеваниях печени, связанных с избыточным накоплением в ней железа.

Г. Виллок справедливо отмечает, что такая поэтичная форма подачи материала в Кодексе была благоприятна для запоминания и понимания теми слоями населения, которые не имели возможности получить печатный экземпляр издания. Таким образом, Салернский кодекс здоровья был доступен людям с высоким уровнем доходов и образования, а также тем, кто был неграмотным или не имел возможности его приобрести [19]. Итак, принципы поддержания здоровья, сформулированные в Кодексе, были хорошо адаптированы для распространения в устной форме среди всех слоев населения, что предположительно и было запланировано его автором. Н.К. Йошикава выдвигает довольно оригинальную идею о том, что Салернский кодекс здоровья является не только одним из нескольких типов научных текстов по вопросам здравоохранения, а больше связан с вопросами психического здоровья. Эта связь становится еще более значимой с началом первых упоминаний в Европе о заболевании чумой в 1348 году, массовое распространение которой способствовало расширению рынка медицин-

ской консультативной литературы [20]. Такое предположение кажется вполне вероятным, учитывая эпидемические вспышки бубонной чумы в Средневековой Европе. К этому следует добавить то, что «спасение души» усматривалось в следовании христианским догмам, а не медицинских рекомендаций. Популярность Салернского кодекса здоровья колебалась в зависимости от эпидемиологической ситуации в Западной Европе того времени. Неблагополучная эпидемическая обстановка позволила закрепить связь Салернского кодекса здоровья не только с христианством, но и с другими конфессиями, в частности иудаизмом. Например, Ш. Кэмпбелл, Б. Холл и Д. Клауснер в исследовании «Здоровье, болезни и лечение в средневековой культуре» обращают внимание на то, что развитие жанра литературы подобного Салернскому кодексу здоровья началось из Европы. Одним из выводов исследования является, что в странах западного Средиземноморья, особенно Провансе, Лангедоке и Арагоне, латинская схоластическая система медицинского обучения настолько развилась, что сама утвердилась в качестве модели и стала наследуемым ресурсом для использования. Одним из самых высоко оцененных продуктов схоластической медицины, как среди христиан, так и среди иудеев был Салернский кодекс здоровья. Положения Салернского кодекса переведены на иврит евреями-рационалистами: Израиль бен Йозеф Каслари (1327 г.) и Иосиф бар Дехуда хасефарди (после 1350 г.) [14]. Таким образом, необходимо отметить актуальность Кодекса среди национальных меньшинств, что дополнительно подчеркивает уникальность его содержания и высокую профессиональность его автора – Арнольда де Вилланова.

Подавая в Салернском кодексе здоровья медицинские знания в систематизированном виде, Арнольд де Вилланова акцентировал внимание на диетологических советах. В. де Фрутос Гонсалес и А.Л. Герреро Пераль отмечали, что диетология была полностью интегрированная в концепцию Средневековой медицины, где последняя понималась как наука и искусство. Медицина в прошлые времена включала теоретический уровень, который заключался в попытках определить причины здоровья и болезней, и практический уровень, который был предназначен для поддержания и сохранения здоровья [15]. Считаем, что диетология была также тесно связана с системой соблюдения поста в христианской традиции и позволяла в определенной степени обосновать предлагаемые религиозными нормами пищевые ограничения и предписания.

Следует утверждать, что Салернский кодекс здоровья, будучи органическим сочетанием взглядов Арнольда де Вилланова с трудами более ранних авторов, сам выступал основой для более поздних работ. В его структуре условно можно выделить общие рекомендации о поддержании надлежащего состояния физического и психического здоровья (например, Глава II «Про укрепление ума» [3]). Кодекс содержит диетологические советы, гигиенические предписания (например, Глава XXIII «О мытье рук» [3]), анатомические сведения (Глава «О количестве костей, зубов и сосудов в теле человека» LXXXIV), показания для кровопускания и лекарственные показания к употреблению различных продуктов питания.

Выводы. Положения Салернского кодекса здоровья повлияли на развитие медицины и философии Средневековой Европы и способствовали становлению современной системы биомедицинских знаний. Арнольд де Вилланова смог объединить не только предлагаемые Салернской школой медицинские предписания, но и представить их в простой

форме для запоминания. Поэтический стиль изложения материала одновременно усложняет работу над документом, но популярность данного труда в медицинской науке того времени свидетельствует об успешности реализации этого амбициозного проекта Арнольдом де Вилланова. Универсальность и актуальность Кодекса подчеркивается тем, что он переводился не только христианскими учеными, но и исследователями из числа иудаистов. Кодекс впечатляет тем, что, несмотря на давность его составления, медицинские предписания Арнольда де Вилланова остаются актуальными по сей день. Лечение растительными лекарственными средствами, флеботомия, диететика, пищевые рекомендации, корреспондируются с методами современной медицины и отражают базовые стандарты санитарного и эпидемического благополучия. Перспективы дальнейших научных исследований усматриваются в более основательном изучении отдельных положений диететики Салернского кодекса здоровья, который недостаточно представлен в научных работах современных украинских ученых по медицине и гуманитарным наукам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко А.П., Лісовий В.М. (ред.). Соціально-філософські та етичні проблеми медицини. Харків. Колегіум. 2010. 340 с.
2. Бандуровский, К. Рецензия на книгу: Shahar Sh. Growing old in the Middle Ages: «winter clothes us in shadow and pain». Translated from the Hebrew by Yael Lotan. L.N.Y.: Routledge, 1997. Социология власти. 2014. № 3. С. 224-232.
3. Вилланова Арнольд де. Салернский кодекс здоров'я. Содомора А.О. (пер., передм., комент). Львів. Медицина і право. 2011. 56 с.
4. Воронцов О.О., Бабінець Л.С. Використання афоризмів медичного спрямування у викладанні загальної практико-сімейної медицини на додипломному етапі вищої медичної освіти. Семейная медицина. 2018 № 1 (75) С. 51–54.
5. Кистенёва О.А. Салернский кодекс здоровья Арнольда из Виллановы – страница истории герондиететики. Геронтология: научно-практический журнал. 2013. № 1, Т. 1 С. 80–89.
6. Новая Женевская учебная Библия. Свет на Востоке. 2012. 2054.
7. Основи Законодавства України про охорону здоров'я: Закон України від 19.11.1992 № 2801-ХІІ. Відомості Верховної Ради України. 1993. № 4. Ст. 19. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>.
8. Смоляр В.І. З історії нутриціології. Салернський кодекс здоров'я. Проблеми харчування. 2009. № 1/2. С. 68–69.
9. Содомора А.О. Між наукою і поезією. Арнольд з Вилланови. Салернський кодекс здоров'я. Журнал Всесвіт. 1975. № 1 (199). С. 157–167.
10. Утюж И.Г. Актуальные проблемы философии медицины. Культурологічний вісник: Науково-теоретичний щорічник Нижньої Наддніпряниці. 2016. № 37, С. 79–84.
11. Чебан В., Чебан Л. Історичний аспект становлення проблеми здорового способу життя людини. Буковинський державний медичний університет, Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича. 2014. № 1 (1), С. 105–111.
12. Шевченко Ю.Л. Философия медицины. Москва. ГЭОТАР-МЕД. 2004. 480 с.
13. Шиган Е.Е. История возникновения понятия «риск здоровью» и его место в развитии профилактической медицины. Анализ риска здоровью. 2016. № 2. С. 4–9.

14. Campbell S., Hall B., Klausner D. Health, disease and healing in medieval culture. Centre for Medieval Studies. University of Toronto. 1992. P. 119–131. .
15. de Frutos González V., Guerrero Peral A.L. La neurologia en los regimina sanitatis medievales. Sociedad Española de Neurologia. 2010. № 26 (7). P. 417–423.
16. Johnson M. R. Democritus. Classical and Medieval Literature Criticism. (Encyclopedia article). 2011:257-259. URL: <http://www.montejohnson.info/research.html>.
17. Rebollo R.A. The Paduan School of Medicine: medicine and philosophy in the modern era. Historia, Ciencias, Saude. Man-guinhos. Rio de Janeiro. 2010. № 17 (2). P. 307–331.
18. Shapin S. Descartes the doctor: Rationalism and its therapies. British Journal for the History of Science. 2000; 33(2). P. 131–154.
19. Wilcock A.A. Occupation for Health: Re-activating the Regimen Sanitatis. Journal of Occupational Science 2001. № 8:3. 20–24.
20. Yoshikawa N.K. The translation of the Regimen Sanitatis into a handbook for the devout laity: a new look at the Kalender of Shepherds and its context. Translator. Traduire au Moyen Age: In principio fuit interpret. 2013. P. 303–315.

SUMMARY

SALERNO HEALTH CODE AS A SOURCE OF MEDICAL AND PHILOSOPHICAL KNOWLEDGE

¹Uvarova N., ¹Lohvynenko B., ¹Sobakar A., ²Martseliak O., ³Slyno D.

¹Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs; ²Taras Shevchenko National University of Kyiv; ³Kharkiv National University of Internal Affairs, Ukraine

The purpose of the article is to comprehensively disclose the meaning and relevance of the Salerno Health Code as a medieval source of medical and philosophical memo. In the process of writing a scientific article, the authors have used theoretical, empirical, and historical methods of scientific knowledge, in particular, methods of analysis, synthesis, deduction, comparison, the historical method, and the description method. In addition, the analysis of medical legislation, publications in the media and scientific periodicals, allowed us to study the essence and features of the Salerno Health Code. The article gives reason to a correspondence between the treatment methods proposed by the Salerno Health Code and the methods of modern medicine and the reflection of the basic standards of sanitary and epidemic well-being. The individual components of the Salerno Health Code were analyzed, which contributed to the development of bioethical views on sanitation, gerontology, dietetic, pharmaceuticals, disease prevention, medicine philosophy and more. The attention is focused on the author's approach to the formation of a positive worldview by a person and its relationship with the state of his physical health. The author symbolism of the poetic presentation of medical and philosophical ideas is analyzed. The treatise considers the author's approach to the formation of a positive worldview by a person and his relationship with his state of health. The article notes insufficient attention to the work of Arnold de Villanova in the scientific works of modern Ukrainian scientists in medicine and the humanities, which determines the relevance of further scientific research aimed at revealing the importance and potential of this source of medical and philosophical knowledge. Noted the relevance of certain parts of the Salerno Health Code for solving the problems of modern medical science.

Keywords: Salerno Health Code, Salerno School of Medicine, dietetic, philosophy of medicine, health..

© GMN

РЕЗЮМЕ

САЛЕРНСКИЙ КОДЕКС ЗДОРОВЬЯ КАК ИСТОЧНИК МЕДИКО-ФИЛОСОФСКИХ ЗНАНИЙ

¹Уварова Н.В., ¹Логвиненко Б.А., ¹Собакарь А.А., ²Марцеляк О.В., ³Слинько Д.В.

¹Днепропетровский государственный университет внутренних дел; ²Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко; ³Харьковский национальный университет внутренних дел, Украина

Целью исследования явился анализ значения и актуальности Салернского кодекса здоровья - средневекового медико-философского трактата. В исследовании использованы теоретические, эмпирические и исторические методы научного познания, в частности методы анализа, синтеза, дедукции, сравнения, исторический метод и метод описания. Анализ медицинского законодательства, публикаций в средствах массовой информации и научной периодики позволил изучить сущность и особенности Салернского кодекса здоровья. Проведенное исследование позволяет судить об корреспондировании предлагаемых Салернским кодексом здоровья методов лечения с методами современной медицины и отражении базовых стандартов санитарного и эпидемического благополучия. Проанализированы отдельные составляющие Салернского кодекса здоровья, которые способствовали развитию биоэтических взглядов по санитарии, геронтологии, диетологии, фармацевтике, профилактике заболеваний, философии медицины. Акцентировано внимание на значимости трактата, который представляет собой медицинскую и философскую памятку. В призмe трактата раскрыта религиозная доминанта развития философии медицины периода Средневековья. Сделан вывод, что в трактате содержится авторский подход к формированию позитивного мировоззрения и его взаимосвязи с состоянием физического здоровья человека. Указано, что в научных работах современных украинских ученых по медицине и гуманитарным наукам недостаточное внимание уделено изучению трактата Арнольда де Вилланова. Этот факт диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований, направленных на раскрытие значимости и потенциала указанного источника медицинских и философских знаний. Отмечена актуальность отдельных частей Салернского кодекса здоровья для решения проблем современной медицинской науки.

რეზიუმე

სალერნოს ჯანმრთელობის კოდექსი, როგორც სამედიცინო-ფილოსოფიური ცოდნის წყარო

¹ნ.უვაროვა, ¹ბ.ლოგვინენკო, ¹ა.სობაკარი, ²ო.მარცელიაკი, ³დ.სლინკო

¹დნეპროპეტროვსკის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²კიევის ტარას შევჩენკოს სახელობის უნივერსიტეტი; ³ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა სალერნოს ჯანმრთელობის კოდექსის, როგორც შუა საუკუნეების სა-

მედიცინო და ფილოსოფიური ტრაქტატის, მნიშვნელობისა და აქტუალობის კომპლექსური განხილვა. კვლევაში გამოყენებულია სამეცნიერო შემეცნების თეორიული, ემპირიული და ისტორიული მეთოდები: ანალიზის, სინთეზის, დედუქციის, შედარების, ისტორიული და აღწერილობითი.

სამედიცინო კანონმდებლობის, მედიაში პუბლიკაციებისა და სამეცნიერო პერიოდიკის ანალიზმა შესაძლებელი გახადა საღერნოს ჯანმრთელობის კოდექსის არსისა და თავისებურებების შეფასება. კვლევა იძლევა საფუძველს მტკიცებისათვის, რომ არსებობს კორელაცია საღერნოს ჯანმრთელობის კოდექსით შემოთავაზებული მკურნალობის მეთოდებსა და თანამედროვე მედიცინის მეთოდებს, სანიტარიული და ეპიდემიოლოგიური კეთილდღეობის ძირითად სტანდარტებს შორის. გაანალიზებულია საღერნოს ჯანმრთელობის კოდექსის ცალკეული კომპონენტები, რამაც ხელი შეუწყო ბიოეთიკური შეხედულებების შემუშავებას სანიტარიის, გერონტოლოგიის, დიეტოლოგიის, ფარმაცევტული საშუალებების, დაავადებათა პროფილაქტიკის, მედიცინის ფილოსოფიის შესახებ.

ყურადღება გამახვილებულია ტრაქტატის, როგორც სამედიცინო და ფილოსოფიური სამახსოვროს მნიშვნელობაზე. ტრაქტატის პრიზმაში ვლინდება შუა საუკუნეების მედიცინის ფილოსოფიის განვითარების რელიგიური დომინანტი. მოწოდებულია დასკვნა, რომ ტრაქტატში მოცემულია ავტორის მიდგომა პოზიტიური მსოფლმხედველობის ფორმირებასა და მის ურთიერთკავშირის შესახებ ადამიანის ფიზიკური ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან. მითითებულია, რომ თანამედროვე უკრაინელი მეცნიერების სამეცნიერო ნაშრომებში მედიცინისა და ჰუმანიტარული მეცნიერებების მიმართულებით არასაკმარისი ყურადღება ეთმობა არნოლდ დე ვილანოვას ტრაქტატის შესწავლას. ეს ფაქტი განსაზღვრავს სამედიცინო და ფილოსოფიური ცოდნის ამ წყაროს მნიშვნელობისა და პოტენციალის გამოვლენაზე ორიენტირებული შემდგომი სამეცნიერო კვლევების აქტუალობას. აღნიშნულია საღერნოს ჯანმრთელობის კოდექსის ცალკეული ნაწილების აქტუალობა სამედიცინო მეცნიერების თანამედროვე პრობლემების გადაწყვეტაში.

МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ФИНАНСИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИРОФИЛЯРИОЗА (ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ)

¹Бодня Е.И., ²Марченко О.С., ³Шевченко Л.С., ⁴Скорик Л.И., ⁵Бодня И.П.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины;

²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Большое внимание клиницистов в последние 10 лет привлекают заболевания человека, вызванные личинками несвойственных ему гельминтов животных. Установлено, что этими видами гельминтов человек заражается теми же путями, что и специфическими для него видами [1].

Только в исключительных случаях гельминты животных, несвойственные человеку, развиваются в его организме до половозрелого состояния. Как правило, они проходят только ранние стадии развития и, сохраняя способность к миграции, нередко задерживаются в тканях в течение длительного времени [2]. Наблюдения исследователей, проведенные на экспериментальных животных, показали, что личинки гельминтов, попав в необычного хозяина, обнаруживают тенденцию к миграции искаженными путями. Эта тенденция приводит к усилению патогенного влияния, поскольку в таком случае личинки нередко могут попадать в более ранимые ткани, чем те, которые им встречаются при обычном пути миграции [3].

В последнее время в Украине все большую актуальность приобретает проблема трансмиссивного зоонозного гельминтоза – дирофиляриоза.

Первое описание заболевания дирофиляриозом принадлежит португальскому врачу, который выделил паразита из глаза девочки в 1566 году. Следующее описание относится к 1867 году, когда в Италии был выявлен случай подкожного дирофиляриоза [4].

Этот паразитоз широко распространен в тропических и субтропических регионах планеты, а также многих странах Европы. В настоящее время в Италии зарегистрировано

больше 298 случаев заболевания людей дирофиляриозом, на Шри-Ланке – 131, во Франции – 75, в России – 69. Существует прямая зависимость между зараженностью людей и животных. Максимальный срок жизни дирофилярий в организме хозяина составляет два года. За этот период одна самка паразита отрождает до 20 млн. личинок [5]. Поэтому болезнь часто приобретает хронический характер.

Государствами, неблагополучными по дирофиляриозу, на сегодняшний день являются также Греция и Иран. В этих странах от 25 до 60% собак заражены дирофиляриями. Не исключено, что в ближайшие годы и Украина войдет в список стран, неблагополучных по этому заболеванию.

Проблема дирофиляриоза, вызываемого нематодами *Dirofilaria repens* и *Dirofilaria immitis*, в нашей стране изучена недостаточно и остается сложной в эпидемиологическом плане и в плане ранней диагностики. Отсутствие клинических признаков заболевания у животных, различный инкубационный период заболевания у человека, плохое знание данной проблемы медицинскими работниками – все это способствует поздней и некачественной постановке диагноза «Дирофиляриоз» [5-7].

Дирофиляриозы (шифр по МКБ10 – В74.8) – тканевые филяриозы животных, проявляющиеся у человека образованием подвижной опухоли под кожей на различных участках тела, а также под конъюнктивой глаза (инвазия *Dirofilaria repens*) [8,9].

Дирофилярии – тонкие нитевидные нематоды белого цвета (с лат. *diro* - жесткий, *repens* – ползучий, *immitis* – жестокий). Размеры половозрелых самок: длина *D. repens* дости-

гает 135-170 мм, самцов-50-70 мм, максимальная ширина тела – 1,2 мм. На теле дирофилярий имеется кутикулярная продольная гребневидность и нежная поперечная кольчатость (исчерченность). Микрофилярии размером: от 0,275 до 0,362 мм длины и 0,006-0,008 мм ширины, чехлик отсутствует, задний конец суженный, нитевидный, не содержит ядер соматических клеток [8-10].

Дирофилярии – трансмиссивные биогельминты, их развитие происходит со сменой хозяев: окончательного и промежуточного (переносчика). Переносчики – комары родов *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, более интенсивно заражаются комары первых двух родов [8,11].

В дефинитивном хозяине половозрелые самки отрождаются в кровь личинок первой стадии (L1) – микрофилярий, которые, не изменяясь морфологически, циркулируют в кровеносной системе животного в течение 2,5 лет или до того момента, когда попадут с кровью в кишечник комара. Из кишечника они активно мигрируют в полость тела и развиваются в мальпигиевых сосудах до личинки инвазионной стадии (L3), после чего мигрируют в головной отдел насекомого. Развитие одного поколения личинок в теле комара происходит при температуре окружающей среды выше +14°C, единица развития дирофилярий равна 130 ЕРД, при температуре +23-28°C развитие происходит – за 8-17 дней [12]. В организме собаки спустя 120 дней после заражения обнаруживают половозрелых самок и самцов, через 190-200 дней – микрофилярии. Весь жизненный цикл развития возбудителя завершается примерно в течение года. Продолжительность жизни взрослых дирофилярий составляет 2,5-7 лет, микрофилярий в крови собак – 2-2,5 года. Средняя продолжительность препатентного периода *D. immitis* в организме собаки составляет 235 дней, *D. repens* – 193 дня [9,13].

Инвазионные личинки дирофилярий, попавшие к человеку, активно передвигаются по подкожным тканям и в период от нескольких месяцев до одного года с момента заражения также развиваются до стадии взрослого гельминта, вокруг которого впоследствии образуется тонкостенная капсула. Самки остаются неоплодотворенными. Но нельзя согласиться с мнением, что они вообще не достигают половой зрелости в организме факультативного хозяина и являются «стерильными», а человек становится как бы биологическим «тупиком» для паразита [9]. Редкие случаи инвазирования человека 2-3 самками, имеющими разные размеры тела, возникают, возможно, при реинвазии.

Основные факторы распространения данного заболевания можно разделить на факторы хозяина и факторы переносчика.

Факторы хозяина включают высокую плотность собак в тех областях, где существуют переносчики, длительный патентный период до 5 лет, в течение которого в крови присутствуют циркулирующие микрофилярии, а также недостаток эффективного иммунного ответа на паразитирующих возбудителей [14-16].

Факторы переносчика такие: повсеместное расселения комаров, являющихся промежуточными хозяевами, их способность к быстрому увеличению популяции и короткий период развития в них микрофилярий до личинок 3 стадии.

Лечение дирофиляриоза человека, в большинстве случаев, оперативное. Гельминт удаляется из опухоли при плановых оперативных вмешательствах или «случайно» при удалении атером, аппендэктомии или при других операциях [17].

Отдельное место занимает удаление гельминта из тканей глаза, что требует специальной аппаратуры и вмешательства специалистов (окулистов, хирургов, косметологов).

С целью медикаментозного лечения применяют препараты, содержащие альбендазол, особенно когда решается вопрос косметического плана или безопасности органа зрения. Доза рассчитывается на кг веса больного.

Контрольные мероприятия у животных осуществить трудно, поэтому профилактика основывается на лечении. Препаратом, широко используемым для этой цели, является диетилкарбамазин, что в эндемичных областях назначается перорально ежедневно щенкам в возрасте от 2-3 месяцев. При приеме этого препарата погибают личинки и, таким образом, отпадает проблема лечения животных при явном заболевании, а также микрофиляриемии [18,19]. В тропических странах препарат назначается в течении всего года, а в странах с более умеренным климатом, где распространение комаров сезонно, лечение начинается за месяц до сезона развития комаров и прекращается через 2 месяца после его окончания. При проведении профилактических мероприятий более взрослым собакам или после лечения больных собак, следует убедиться, что организм животных является свободным от микрофилярий, так как после лечения диетилкарбамазином у инвазированных собак могут отмечаться анафилактические реакции. В начале проведения профилактических мероприятий каждые 6 месяцев следует регулярно исследовать собак на микрофилярии.

Для профилактики дирофиляриоза необходимо своевременное лечение животных как источника болезни (осуществляется ветеринарной службой), проведение дезинсекционных методов борьбы с переносчиком (осуществляется предприятиями всех форм собственности), лечение и диспансерное наблюдение (до 3-х месяцев) за больными (осуществляется лечебно-профилактическими учреждениями), организация и выполнение работ в очагах, в пятикилометровой зоне, санитарно-просветительная работа с населением. Личная профилактика: применение репеллентов от нападения комаров.

Осуществление всех указанных направлений профилактики и лечения дирофиляриоза является затратным, нуждается в постоянном финансировании за счет различных источников – средств государственного и местных бюджетов, предприятий, населения.

Материал и методы. Методолого-методические подходы к обоснованию многофакторной модели финансирования профилактики и лечения дирофиляриоза как основы анализа его экономической эффективности.

1. Комплексный подход к финансированию борьбы с дирофиляриозом на основе принципов:

а) учет всех носителей: поскольку дирофилярии – это трансмиссивные биогельминты, развитие которых происходит со сменой хозяев (промежуточного и окончательного), расходы на профилактику заболеваемости человека и животного (окончательного хозяина) должны включать финансирование санитарной обработки мест обитания промежуточного хозяина (переносчика) – комаров. Иначе, профилактика дирофиляриоза у окончательного хозяина на определенной территории будет иметь краткосрочный эффект, поскольку угроза заражения от промежуточного хозяина (переносчика) сохраняется и даже усиливается. При отсутствии обработки мест обитания комаров количество переносчиков дирофилярий приумножается и, следовательно, растет заболеваемость людей и животных.

Однако, неэффективным является и противоположный подход к финансированию: если ограничиться расходами на обработку территорий и не вкладывать средства, например, в лекарственную профилактику дирофиляриоза у собак и кошек, разъяснительную деятельность, направленную на информирование населения о необходимости профилактики и своевременного лечения этого заболевания, то вследствие точечного характера обработки мест скопления промежуточного хозяина, показатели заболеваемости дирофиляриозом будет увеличиваться.

б) учет всех объектов, подверженных заражению: исходя из трансмиссивности дирофилярий, финансирование должно включать расходы на борьбу с заболеваемостью людей и домашних животных (профилактика, лечение), на санитарную обработку бродячих животных, обработку территорий (леса, реки, озера, водоемы, помещения);

в) учет всех направлений и средств профилактики и лечения заболевания.

Профилактика дирофиляриоза предполагает обработку территорий от комаров как переносчиков дирофилярий, лекарственную профилактику дирофиляриоза у домашних собак и кошек, распространение знаний и информации о заболевании и осуществление других мероприятий. Необходимо подчеркнуть, что профилактика, фактически, является составной частью лечения. Так, лекарственная профилактика – это важнейшее средство предотвращения тяжелых и запущенных форм дирофиляриоза у животных, которые тяжело поддаются лечению. Например, собакам антипаразитарные препараты вводятся ежемесячно во время лёта комаров и еще один месяц после окончания сезона.

Лечение дирофиляриоза (хирургическое и медикаментозное), в свою очередь, является одновременно и средством профилактики, поскольку, предотвращает возможность распространения заболевания.

Таким образом, исходя из необходимости учета различных факторов, которые прямо или опосредованно влияют на уровень заболеваемости, финансирование борьбы с дирофиляриозом должно быть комплексным, учитывать носителей дирофилярий, объекты, подверженные заражению, средства профилактики и лечения.

2. Подход к финансированию борьбы с дирофиляриозом на основе теорий квазиобщественного блага и внешних экстерналий.

Во-первых, борьбе с заболеваемостью дирофиляриозом присущи характеристики общественного и частного благ. С одной стороны, свойствами профилактики и лечения заболевания как общественного блага, производство которого осуществляется за счет средств государственного и местных бюджетов, являются неизбирательность в потреблении; отсутствие исключений из потребления; коллективность потребления всеми гражданами, независимо от того, платят они за него или нет. Так, если за счет средств местного бюджета осуществляется обработка определенной территории, то ее результатами пользуется все население, независимо от того, платили граждане налоги или нет. То же касается получения населением определенных видов бесплатной медицинской помощи. С другой стороны, услуги по профилактике и лечению дирофиляриоза являются частным благом, которое оплачивается его конечными потребителями, цены на которое регулируются рынком. Таким образом, профилактика и лечение дирофиляриоза – это квазиобщественное благо,

производство и потребление которого предполагает осуществление как государственных, так и частных расходов.

Во-вторых, осуществлению или неосуществлению определенными субъектами финансирования профилактики и лечения дирофиляриоза присущи определенные внешние эффекты (экстерналии) как выгоды и потери третьих лиц. Так, если граждане, например, не финансируют обработку от комаров принадлежащих им помещений и участков, то негативным внешним эффектом такого бездействия будет распространение заболеваемости как на соседних участках, так и в регионе. И наоборот, лекарственная профилактика дирофиляриоза у домашних животных, обработка помещений и территорий за счет средств их владельцев (частное благо) обладает позитивным внешним эффектом, который проявляется в снижении уровня заболеваемости в регионе.

Поэтому, принципом многофакторной модели финансирования борьбы с дирофиляриозом является многосубъектность финансирования как использование финансовых ресурсов государства, территориальных общин, предприятий всех форм собственности, населения, общественных организаций, иностранных инвесторов, благотворительных фондов.

3. Сочетание непрерывного и дискретного подходов к финансированию борьбы с дирофиляриозом. Во-первых, профилактика и лечение дирофиляриоза не должны прерываться, исходя из этого, их финансирование должно быть постоянным. Во-вторых, в соответствии с дискретным подходом, расходы на конкретные мероприятия по профилактике и лечению дирофиляриоза должны осуществляться не одновременно, а последовательно, что позволяет обеспечивать необходимый баланс направлений и источников финансирования, оптимально распределять и использовать ограниченные финансовые ресурсы государственного и местных бюджетов, предприятий, населения. Дискретное финансирование должно опираться на постоянный мониторинг экологических, медицинских и других факторов и показателей заболеваемости дирофиляриозом.

Принципы многофакторной модели (рис. 1) послужили основой предлагаемых методических подходов к анализу эффективности финансирования профилактики и лечения дирофиляриоза.

Во-первых, экономическую эффективность финансирования характеризует соотношение результатов определенных мероприятий в этой области и финансовых ресурсов, использованных для их достижения. Для исследования использованы данные Харьковской областной санитарно-эпидемиологической станции [20] о расходах и результатах обработки территорий от комаров в период 2013-2016 гг. (таблица 1):

– средняя численность личинок комаров на один кв. м обрабатываемой территории на начало и конец исследуемого периода (number of larvae start-end);

– средняя численность имаго на один кв. м обрабатываемой территории на начало и конец исследуемого периода (number of imago start-end). Следует подчеркнуть, что положительным результатом обработки территорий является уменьшение средней численности личинок и имаго на 1 кв. м в исследуемом периоде;

– расходы на обработку территорий – сумма использованных бюджетных средств на обработку территорий в исследуемом периоде (budget resources).

Таблица 1. Показатели обработки территорий от комаров в Харьковской области (Украина) (2013-2016 гг.)

Показатели	Годы (данные 2014 г. не вошли в исследование)			Отклонения значения показателей 2016 г. от показателей 2013 г. (+/-)
	2013	2015	2016	
Стоимость работ, произведенных для создания условий, непригодных для развития личинок возбудителей трансмиссивных инфекций, тыс. грн.	9831,1	6048,8	10907, 0	+ 1075, 9 грн.
Средняя численность личинок на 1 кв. метр (экз.):				
личинки Anopheles	2,7	3,2	4,8	+ 2,1экз.
личинки Culex	6,4	6,1	8,7	+2,3экз.
личинки Aedes	7,0	10,8	9,5	+2,5 экз.
Всего	16,1	20,1	23,0	+ 6,9 экз.
Средняя численность имаго на 1 кв. метр (экз.):				
имаго Anopheles	2,8	5,0	5,0	+ 2,2
имаго Culex	10,7	8,6	7,2	-3,5
имаго Aedes	11,6	10,5	8,5	-3,1
Всего	25,1	24,1	20,7	- 4,4



Рис. 1. Основные принципы многофакторной модели финансирования профилактики и лечения дирофиляриоза

Во-вторых, расчет экономической эффективности может осуществляться в соответствии с критериями:

- 1) субъектный критерий – экономическая эффективность расходов определенных субъектов финансирования;
- 2) предметный критерий – экономическая эффективность расходов на определенные профилактические и лечебные мероприятия.

На основе данных таблицы 1 возможно заключить, что на протяжении 2013-2016 гг.:

- 1) номинальные расходы на финансирование работ по созданию условий, непригодных для развития личинок возбудителей трансмиссивных инфекций, увеличились на 10,9% (1075,9 грн.), однако, реальные расходы¹ составили только 34,7% от уровня 2013 года;

- 2) в этот период финансирование указанных работ не имело позитивного результата, поскольку средняя численность личинок комаров разных родов на 1 кв. метр не только не уменьшилась, а возросла с 16,1 экз. в 2013 г. до 23,0 экз. в 2017 г.

- 3) в тот же период средняя численность имаго всех родов комаров на 1 кв. метр снизилась с 25,1 экз. в 2013 году до 20,7 экз. в 2016 г. Важно подчеркнуть, что расходы на обработку территорий, в результате которых уменьшилась средняя численность имаго на 1 кв. метр, были одним из факторов снижения процента зараженных дирофиляриозом собак в общей численности обследованных собак в г. Харькове и в Харьковской области (таблица 2) с 17,1% в 2013 году до 13,8% в 2016 г. Однако, следует указать, что: а) количество обследованных собак в этом периоде постоянно уменьшалось, что негативно влияло на точность оценок уровня зараженности собак дирофиляриозом в Харьковском регионе; б) действенным фактором были лекарственная профилактика и своевременное лечение собак их хозяевами (частное финансирование).

¹Реальные расходы определялись на основе номинальных расходов и изменения курса гривни по отношению к долл. США, значение которого, в среднем, за год составило: в 2013 г.– 7,993 грн. за 1 доллар США; 2016 г. – 25,551 за 1 доллар США [21].

Таблица 2. Показатели зараженности собак дирофиляриозом (2013-2016 гг.)

Показатели	2013	2015	2016	Соотношение значения показателей 2016 г. и 2013 г.
Наличие дирофиляриоза у обследованных собак (%): г. Харьков	22,8	19,8	20,6	- 2,2
Харьковская область	13,8	11,0	10,4	-3,4 %
Всего обследовано собак	1045	709	580	-
Количество зараженных собак	179	100	80	-
Наличие дирофиляриоза у обследованных собак, %	17,1	14,1	13,8	- 3,3%

Таблица 3. Показатели экономической эффективности финансирования обработки территорий от комаров в Харьковской области (Украина) (2013-2016 гг.)

Показатели	Значение показателя
Общая сумма расходов на обработку территорий от комаров за 2013-2016 гг., тыс. грн	26786,9
Общая сумма расходов на обработку территорий от комаров за 2013-2015 гг., тыс. грн	15879,9
Общая сумма расходов на обработку территорий от комаров за 2015-2016 гг., тыс. грн	16955,8
Изменение среднего количества личинок комаров на 1 кв. метр(экз.) 2013-2016 гг.	+ 6,9
Изменение среднего количества личинок комаров на 1 кв. метр(экз.) 2013-2015 гг.	+ 4,0
Изменение среднего количества личинок комаров на 1 кв. метр(экз.) 2015-2016 гг.	+ 2,9
Эффективность 1 грн расходов по формуле 1 (2013-2016 гг.), (+/-) экз./грн	- 0,000000206
Эффективность 1 грн расходов по формуле 1 (2013-2015 гг.), экз./грн	-0,000000205
Эффективность 1 грн расходов по формуле 1 (2015-2016 гг.), (+/-) экз./грн	- 0,000000107
Изменение среднего количества имаго комаров на 1 кв. метр(экз.) 2013-2016 гг.	- 4,4
Изменение среднего количества имаго комаров на 1 кв. метр(экз.) 2013-2015 гг.	- 1,0
Изменение среднего количества имаго комаров на 1 кв. метр(экз.) 2015-2016 гг.	-3,4
Эффективность 1 грн расходов по формуле 2 (2013-2016 гг.), (+/-) экз./грн	+ 0,000000164
Эффективность 1 грн расходов по формуле 2 (2013-2015 гг.), (+/-) экз./грн	+ 0,000000630
Эффективность 1 грн расходов по формуле 2 (2015-2016 гг.), (+/-) экз./грн	+ 0,000000 200

В-третьих, показатели экономической эффективности финансирования (ЕЕФ) отражают эффективность (отдачу) одной гривны расходов, в данном случае, бюджетных средств на достижение результатов обработки территорий от комаров в указанном периоде (формулы 1, 2, таблица 3).

Формулы экономической эффективности финансирования обработки территорий от комаров:

- $EEF(1) = \frac{\text{number of larvae end} - \text{number of larvae start}}{\text{budget resources}};$
- $EEF(2) = \frac{\text{number of imago end} - \text{number of imago start}}{\text{budget resources}}.$

Данные таблицы 3 являются основанием для следующих выводов:

1) по показателю средней численности личинок на 1 кв. метр. эффективность (отдача) одной гривны расходов средств местного бюджета на обработку территорий в период 2013-2016 гг. была отрицательной. Одной из существенных причин чего является значительное сокращение реальных расходов на обработку территорий. Если номинально эти расходы выросли с 9831, 1 тис. грн. в 2013 г. до 10907,0 тис. грн. в 2016 г. (на 10,9%), то реальные расходы (номи-

нальные расходы с учетом роста курса гривны в 3,2 раза) снизились больше, чем на 70 %;

2) по показателю средней численности имаго на 1 кв. м. эффективность (отдача) одной гривны расходов средств местного бюджета на обработку территорий в период 2013-2016 гг. была положительной. Однако, следует учитывать, что значительную роль в достижении указанных результатов сыграли расходы предприятий и населения на обработку от комаров принадлежащих им помещений и участков (частное финансирование).

Выводы. Проведенный анализ эффективности расходов средств местного бюджета на обработку территорий Харьковского региона от комаров на основе предложенных принципов и методических подходов позволяет заключить:

1) ограниченность бюджетных средств не позволяет осуществлять комплексные долгосрочные программы профилактики и лечения дирофиляриоза. Применение многофакторной модели финансирования позволит преодолеть бюджетные ограничения, существенно увеличить финансовые ресурсы профилактики и лечения дирофиляриоза, оптимизировать расходы государственного и местного бюджетов, обеспечить целевое использование средств государ-

ства, территориальных общин, предприятий и населения;

2) в соответствии с многофакторной моделью финансирование профилактики и лечения диروفилариоза должно осуществляться на основе принципов: комплексный подход как необходимость учета всех носителей, объектов заражения, средств профилактики и лечения заболевания; сочетание государственного и частного финансирования мероприятий профилактики и лечения, что позволяет преодолеть существующие бюджетные ограничения; непрерывность финансирования как условие сохранения и повышения уровня защищенности людей и животных от заражения; дискретность финансирования как основа оптимизации и обеспечения целевого назначения распределения и использования ограниченных финансовых ресурсов государства, территориальных общин, предприятий, населения;

3) предложенный подход к определению экономической эффективности финансирования обработки территорий от комаров является методическим инструментом, с помощью которого возможно оценить потребление финансовых ресурсов, использованных на профилактику и лечение диروفилариоза, выявить и ограничить неэффективные денежные потоки, оптимизировать расходы.

ЛИТЕРАТУРА

- Zittra C., Kocziha Z., Pinyei S, Harl J., Kieser K., Laciny A. et al. Screening blood-fed mosquitoes for the diagnosis of filarioid helminths and avian malaria.. *Parasit Vectors*. 2015.8.16.
- Török E., Tomazatos A., Cadar D., Horváth C., Keresztes L., Jansen S. et al. Pilot longitudinal mosquito surveillance study in the Danube Delta Biosphere Reserve and the first reports of *Anopheles algeriensis* Theobald, 1903 and *Aedes hungaricus* Mihályi, 1955 for Romania.. *Parasit Vectors*. 2016.9.196.
- Simon F., Siles-Lucas M., Morchon R., Gonzalez-Miguel J., Mellado I., Carreton E. et al. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. *Clin Microbiol Rev*. 2012. 25. 507-44.
- Silaghi C., Beck R., Capelli G., Montarsi F., Mathis A. Development of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in *Aedes japonicus* and *Aedes geniculatus*. *Parasit Vectors*. 2017. 10. 94.
- Авдюхина Т.И., Постанова В.Ф., Абросимова Л.М. и др. Диروفилариоз (*D. repens*) в Российской Федерации и некоторых странах СНГ: ситуация и тенденция ее изменения. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2003. № 4. С. 44-48.
- Şuleşco T., Volkova T., Yashkova S., Tomazatos A., Thien H. von, Lühken R. et al. Detection of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* DNA in mosquitoes from Belarus. *Parasitol Res*. 2016. 115. 3535-41.
- Salamatın R.V., Pavlikovska T.N., Sagach O.S., Nikolayenko S.M., Korniyushin V.V., Kharchenko V.O. et al. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* in Ukraine, an emergent zoonosis: epidemiological report of 1465 cases. *Acta Parasitol*. 2013. 58. 592-8.
- Супряга В. Г., Цыбина Т. Н., Денисова Т. Н. и др. Первый случай диагностики диروفилариоза по обнаружению микрофилярий в пунктате подкожной опухоли человека. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2004. №4. С. 6-8.
- Супряга В. Г., Старкова Т. В., Короткова Г. И. Клинический и паразитологический диагноз диروفилариоза человека. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2002. № 1. С. 53-55.
- Bravo-Barriga. D., Parreira R., Almeida A.P.G., Calado M., Blanco-Ciudad J., Serrano-Aguilera F.J. et al. *Culex pipiens* as a potential vector for transmission of *Dirofilaria immitis* and other unclassified Filarioidea in Southwest Spain. *Vet Parasitol*. 2016. 223. 173-80.
- Börstler J., Jöst H., Garms R., Krüger A., Tannich E., Becker N. et al. Host-feeding patterns of mosquito species in Germany. *Parasit Vectors*. 2016. 9. 318.
- Ionică A.M., Zittra C., Wimmer V., Leitner N., Votýpka J., Modrý D. et al. Mosquitoes in the Danube Delta: searching for vectors of filarioid helminths and avian malaria. *Parasit Vectors*. 2017.10. 324.
- Ionica A.M., Matei I.A., D'Amico G., Daskalaki A.A., Jurankova J., Ionescu D.T. et al. Role of golden jackals (*Canis aureus*) as natural reservoirs of *Dirofilaria* spp. in Romania. *Parasit Vectors*. 2016. 9. 240
- Бронштейн А.М., Супряга В.Г., Ставровский Б.И. и др. Диروفилариоз человека в Московском регионе. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2003. № 3. С. 51-56.
- Bocková E, Iglódyová A, Kočišová A. Potential mosquito (Diptera: Culicidae) vector of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in urban areas of eastern Slovakia. *Parasitol Res*. 2015.114. 4487-92.
- Şuleşco T., Thien H. von, Toderaş L., Toderaş I., Lühken R., Tannich E.. Circulation of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* in Moldova. *Parasit Vectors*. 2016. 9. 627.
- Ionică A.M., Matei I.A., D'Amico G., J. Ababii J., Daskalaki A.A., Sándor A.D. et al. Filarioid infections in wild carnivores: a multispecies survey in Romania.. *Parasit Vectors*. 2017. 10. 332.
- Ionica. A.M., Matei I.A., Mircean V., Dumitrache M.O., D'Amico G., Gyorke A. et al. Current surveys on the prevalence and distribution of *Dirofilaria* spp. and *Acanthocheilonema reconditum* infections in dogs in Romania. *Parasitol Res*. 2015. 114. 975-82.
- Ciucă L., Musella V., Miron L.D., Maurelli M.P., Cringoli G., Bosco A. et al. Geographic distribution of canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in stray dogs of eastern Romania. *Geospatial Health*. 2016. 11. 499.
- Сайт Харьковской областной санитарно-эпидемиологической станции URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/san_xar.html.
- Офіційний курс гривні щодо іноземних валют (середній за період). URL: <https://bank.gov.ua/files/Exchange>.

SUMMARY

MULTI-FACTOR MODEL OF FINANCING PREVENTION AND TREATMENT OF DIROFILARIOSIS (BASIC PRINCIPLES AND INDICATORS OF EFFICIENCY)

¹Bodnya K., ²Marchenko O., ²Shevchenko L., ¹Skorik L., ¹Bodnya I.

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 substantiate the effectiveness and feasibility of the practical application of the multifactorial model of financing the prevention and treatment of dirofilariasis, its principles and methodological approaches.

The basic principles of the multifactor model - an integrated approach, a combination of public and private financing, ensur-

ing continuity of financing, discreteness of expenses; methodology for determining the effectiveness of the use of financial resources on the calculation of the return on costs for the prevention and treatment of dirofilariasis were justified.

The effectiveness of local budget spending on the treatment of territories of the Kharkov region from mosquitoes on the base on the proposed principles and methodology was analyzed.

As a result of the study, it has been proven the limited budgetary funds do not allow the implementation of long-term comprehensive programs for the prevention and treatment of dirofilariasis. The use of a multifactorial model of financing will allow overcoming budgetary constraints, significantly increasing the financial resources of the fight against dirofilariasis, optimizing the expenditures of state and local budgets, and ensuring targeted use of funds from the state, territorial communities, enterprises and the population.

Keywords: dirofilariasis, financing for the prevention and treatment of dirofilariasis, efficient use of financial resources, a multi-factor financing model, cost optimization.

РЕЗЮМЕ

МНОГОФАКТОРНАЯ МОДЕЛЬ ФИНАНСИРОВАНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИРОФИЛЯРИОЗА (ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ)

¹Бодня Е.И., ²Марченко О.С., ³Шевченко Л.С.,
¹Скорик Л.И., ¹Бодня И.П.

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины; ²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков, Украина

Целью исследования явилось обоснование эффективности и целесообразности практического применения многофакторной модели финансирования профилактики и лечения дирофиляриоза, ее принципов и методических подходов.

Обоснованы основные принципы многофакторной модели – комплексный подход, сочетание государственного и частного финансирования, обеспечение непрерывности финансирования, дискретность расходов; методика определения эффективности использования финансовых ресурсов на основе расчета отдачи расходов на профилактику и лечение дирофиляриоза.

На основе предложенных принципов и методики осуществлен анализ эффективности расходов местного бюджета на обработку территорий Харьковского региона от комаров.

В результате исследования доказано, что ограниченность бюджетных средств не позволяет осуществлять долгосрочные комплексные программы профилактики и лечения ди-

рофиляриоза. Применение многофакторной модели финансирования позволит преодолеть бюджетные ограничения, существенно увеличить финансовые ресурсы борьбы с дирофиляриозом, оптимизировать расходы государственного и местного бюджетов, обеспечить целевое использование средств государства, территориальных общин, предприятий и населения.

რეზიუმე

დიროფილარიოზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის დაფინანსების მრავალფაქტორული მოდელი (ძირითადი პრინციპები და ეფექტურობის მაჩვენებლები)

¹ე.ბოდნია, ²ო.მარჩენკო, ³ლ.შევჩენკო, ¹ლ.სკორიკი, ¹ი.ბოდნია

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²იაროსლავ მუდრის სახელობის ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიროფილარიოზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობის დაფინანსების მრავალფაქტორული მოდელის ეფექტურობის და პრაქტიკული გამოყენების, მისი პრინციპებისა და მეთოდური მიდგომების დასაბუთება.

დასაბუთებულია: მრავალფაქტორული მოდელის ძირითადი პრინციპები – კომპლექსური მიდგომა, სახელმწიფო და კერძო დაფინანსების შერწყმა, დაფინანსების უწყვეტობის უზრუნველყოფა, დანახარჯების დისკრეტულობა; ფინანსური რესურსების გამოყენების ეფექტურობის განსაზღვრის მეთოდიკა დანახარჯების უკუგების დაანგარიშების საფუძველზე.

შემოთავაზებულ პრინციპებსა და მეთოდიკაზე დაყრდნობით განხორციელდა ხარკოვის რეგიონის ტერიტორიის კოლოების საწინააღმდეგოდ დამუშავებისათვის გაწეული ადგილობრივი ბიუჯეტის ხარჯების ეფექტურობის ანალიზი.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ საბიუჯეტო სახსრების შეზღუდულობა არ იძლევა გრძელვადიანი კომპლექსური პროგრამების განხორციელების საშუალებას დიროფილარიოზის პროფილაქტიკისა და მკურნალობისათვის. დაფინანსების მრავალფაქტორული მოდელის გამოყენება შესაძლებელს გახდის დაძლეულ იქნას ბიუჯეტური შეზღუდვები, გაიზარდოს ფინანსური რესურსები დიროფილარიოზთან ბრძოლისათვის, ოპტიმიზდეს სახელმწიფო და ადგილობრივი ბიუჯეტების დანახარჯები, უზრუნველყოფილ იქნას სახელმწიფოს, ტერიტორიული თემების, საწარმოებისა და მოსახლეობის საშუალებების მიზნობრივი გამოყენება.

COMPLIANCE WITH STATE REGULATION OF ECONOMIC ACTIVITIES FOR SANITARY PROTECTION OF WATER FACILITIES IN UKRAINE BY EU DIRECTIVES: ECOLOGICAL AND HYGIENIC, ARCHITECTURAL-PLANNING AND LEGAL ASPECTS

¹Makhniuk V.M., ²Makhniuk V.V., ³Dyachenko S., ³Milimko L., ⁴Divchur I.

¹State Institution «O.M.Marzieiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv;
²Ministry of Development of Communities and territories of Ukraine, Kyiv; ³National University of the State Fiscal Service
of Ukraine, Irpin, Kiev region; ⁴Drinking Water of Ukraine Association, Kyiv, Ukraine

Nowadays consumption and protection of water are extremely difficult problems. The issue of the ecological situation of water resources is relevant for all water basins in Ukraine, as the majority of the surface and underground waters of Ukraine are polluted. That is why the main problems of the consumption and protection of water resources: excessive man-made load on water bodies, significant pollution of water bodies, imperfection of the economic mechanism and system of state management of water consumption and water protection, lack of the effective monitoring of the ecological state of the Black Sea and the Azov Sea water, the quality of drinking and sewage water have been defined in “The main directions of the state policy of Ukraine in the field of the environmental protection, use of natural resources and maintenance of the ecological safety”.

From the beginning of 2017, the acts of sanitary legislation, issued by the central executive authorities of the Ukrainian SSR, as well as the USSR, lost their validity in Ukraine. The cancellation of this validity by the relevant order of the Cabinet of Ministers of Ukraine (January 20, 2016, No. 94-p) stipulated the creation of the domestic legislative base, including the base on the issues of water resource protection, the main sources of centralized water supply of the population. At the same time, it was necessary to carry out the analysis of the current normative legal acts of the domestic legislation in the field of the protection of water bodies in Ukraine from pollution and to establish its compliance with the requirements of the Directives of the countries of the European Union as the current legislation of Ukraine does not fully ensure the settlement of relations arising in the process of rational use and protection of water in Ukraine which stipulated the relevance and purpose of our research.

We studied the legal and regulatory framework of sanitary, ecological, water, and town-planning legislation in the sphere of sanitary protection of water bodies from pollution, established its compliance with the requirements of the European Union Directives, and developed measures for the regulation of the problem issues.

Material and methods. The current legislative and normative documents of domestic legislation and the EU directives in the field of protection of water bodies from pollution were the objects of research. In our research, we used the following groups of the methods: general scientific methods (dialectical, method of systematic analysis of normative and legislative documents), special comparative-and-legal one (study on the legal regulation of water protection issues in the normative documents in the EU directives and separate countries), and method of the hygienic substantiation of recommendations.

Results and their discussion. It was established in the National Report on the state of the environment in Ukraine for 2006 that industrial enterprises were the main pollutants of water in Ukraine. In 2006, they abandoned 2,259 million m³ of contaminated water. Housing-and-communal enterprises dropped 1,579 million m³ of contaminated water [1-3]. The solution of separate problems of water body protection and provision of water

supply to the population is provided by the National Program for the Environmental Recovery of the Dnipro River Basin and Improvement of the Quality of Drinking Water (1997); Laws of Ukraine on the approval of the national programs for the protection and reproduction of the environment of the Azov and the Black Seas (2001) and the development of water industry (2002) [1-3].

Water is an integral part of the environment, which performs the important functions – ecological, cultural-and-recreational, economic, etc. According to the Article 13 of the Constitution of Ukraine, the land, its subsoil, ambient air, water, and other resources, located within the territory of Ukraine, the natural resources of its continental shelf, the exclusive (marine) economic zone are the objects of the property rights of the Ukrainian people [4].

Water resources of Ukraine are distributed unevenly and do not comply with the placement of water-consuming branches of the industrial complex. Their largest number (58%) is concentrated in the rivers of the Danube Basin in the frontier regions of Ukraine where the need for water does not exceed 5% of its total supply. Donbass, Kryvorizhzhya, and the southern regions of Ukraine are the least provided with water resources where the enterprises, the largest consumers of water, are concentrated. Agriculture is one of the main consumers of water. Thus, 130-160 m³ of water is consumed for the cultivation of one ton of sugar beet, 800-900 m³ – for one ton of wheat, 4000-5000 m³ – for one ton of raw cotton, 5000-7000 m³ – for one ton of rice. The consumption of water for industrial needs is increasing rapidly. 40 liters of water is used for the production of one can of vegetables, 100 liters – for one kilogram of paper, 600 liters – for one kilogram of woolen fabric, 4500 liters – for one ton of dry cement, 2000 liters of water - for one ton of steel [1].

The provision of the population of Ukraine with high quality fresh water is complicated by the poor quality of water in water bodies. Its most critical state is observed in the basins of the Dnipro, the Seversky Donets, rivers of the Azov Sea, separate tributaries of the Dniester, and the West Bug where the water quality is classified as very dirty (VI class). In addition, the elements of ecological and metabolic regress are inherent for the ecosystems of the most water bodies in Ukraine. According to the UNESCO, Ukraine is fifth among 122 countries of the world by the level of rational use of water resources and water quality, including the availability of treatment facilities. It belongs to the countries with a low water availability and a high level of water consumption [6].

According to the information of the World Health Organization (WHO), the country is considered to be adequately provided with water resources if one person gets at least 1.5 thousand m³ of water per year. By this criterion, Ukraine yields to many European countries, in particular, Great Britain, Italy, France, Switzerland, Austria, where the norm of providing population with natural water 2-3 times and more exceeds the norm established in our country. For example, with the reserves of the local water

resources at the level of 1.7 thousand m³ (1.0 m³ at the expense of local water run-off) per capita Ukraine belongs to the least provided countries in Europe. For comparison, 2.5 thousand m³ of water per capita is in Germany, 2.5 thousand m³ - in Sweden; 3.5 thousand m³ - in France; 5.0 thousand m³ - in Great Britain; 7.4 thousand m³ - in the USA; 5.9 thousand m³ - in the European part of the former USSR, and only in Poland near Ukraine - 1.6 thousand m³ per capita [5].

Today, the water resource potential of the Ukrainian state is characterized by a large anthropogenic load, and the water problem is one of the most acute.

Water pollution zones and coastal protective strips are established in order to prevent pollution of water bodies in accordance with the Water Code of Ukraine (Article 87-88). The coastal protective strips are installed along the banks of the rivers and around the reservoirs along the shore line (in the definite period of time) with a width of 25 meters for small rivers, streams, as well as ponds with an area less than 3 hectares; 50 meters for medium-sized rivers, reservoirs on them, and ponds with an area of more than 3 hectares; 100 meters for large rivers, reservoirs, and lakes. Along the seas and around the sea bays and estuaries, a coastal protective strip is established in the width at least of two kilometers from the edge of water [6]. Coastal protective strips are installed by the individual land management projects. Similar norms of the coastal protective strips are indicated in the main regulatory document of the sanitary legislation "State Sanitary Rules for Planning and Development of Human Settlements, SBN 173-96", approved by the Order of the Ministry of Public Health of Ukraine, 19.06.96, No. 173, registered by the Ministry of Justice of Ukraine, July 24, 1996, № 379/1404. In accordance with the Appendix No. 13 of this document, the economic activity is limited in order to prevent getting of chemical pollutants (nitrogen, phosphatic compounds, phenols, petroleum products, heavy metal salts, etc.) into the country's water basins and pollution of water reservoirs with bacteria, viruses, eggs of worms, Protozoa. Plowing of land (except for the preparation of soil for entanglement and afforestation), as well as horticulture and gardening; storage and use of pesticides and fertilizers; arrangement of summer camps for livestock; the construction of any facilities (except hydrotechnical, navigational, hydrometric, and linear ones), including recreation centers, cottages, garages, and parking lots; washing and service of vehicles and equipment; the installation of garbage dumps, barn storage facilities, storage facilities for liquid and solid wastes, cemeteries, cattle mounds, filtration fields, etc. are prohibited in the coastal protection strips along the rivers, around the reservoirs and on the islands. The coastal protective strip along the seas, sea bays, and estuaries forms a part of the sanitary protection zone of the sea and can be used for the construction of sanatoriums, children's recreation camps, and other medical and recreational facilities with mandatory centralized water supply and drainage. From the point of view of sanitary-and epidemiological safety, there are similar prohibitions for the conduct of the economic activity on the coastal strips along the seas, sea bays, and estuaries, and on the islands in the inland sea water.

The coastal protective strip of water bodies is determined by the area of the land plot, and therefore requires a legislative regulation of this issue at the level of the Land Code of Ukraine.

In this regard, the Basin Department of Water Resources and the State Service for Geology and Subsoil play an important role of state regulation which must take an inventory of the land of water fund, register the land of water fund in the State Land Cadastre. While developing (updating) detailed plans and master

plans, the local governments and the oblast state administrations should put the boundaries of sanitary zones of water bodies in the town-planning cadastre.

According to the Article 93 of the Water Code of Ukraine, the sanitary protection zones are established in order to protect water bodies in the areas of water collection for centralized water supply of the population, therapeutic and sanitary needs. These zones are divided into the strips of a special regime. The boundaries of sanitary protection zones of water bodies are established by the local self-government bodies at their territory in agreement with the central executive body, implementing the state policy in the field of water management, and other central executive authorities. According to the resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On the legal regime of zones of sanitary protection of water bodies", the legal regime of zones of sanitary protection of water bodies was approved in order to protect water bodies in the areas of water collection for centralized water supply of the population, medical and recreational needs [7].

In recent years, a number of regulatory acts of strategic importance for the development of water economy of Ukraine and the protection of water resources have been adopted, i.e.: a) Resolution of the Supreme Soviet of Ukraine "On the main directions of the state policy of Ukraine in the field of environmental protection, use of natural resources, and ensurance of environmental safety", March 5, 1998, No. 188/98-VR, its purpose is the implementation of the state policy in the field of the environment, including water policy; b) Resolution of the Supreme Sovite of Ukraine "On the Concept of Development of the Water Economy of Ukraine", January 14, 2000 No. 1390-XIV, adopted for the definition of the strategic goals and main directions for the creation of the conditions for the increase of the environmental sustainability and balanced development of the water management complex; c) the Law of Ukraine "On the National Program for the Development of the Water Economy of Ukraine", January 17, 2002, aimed at the implementation of the state policy on the improvement of the quality water supply of the population and sectors of the economy, solution of water and environmental problems, creation of the conditions for the transition to sustainable and effective water management complex; d) the Law of Ukraine "On Drinking Water, Drinking Water Supply, and Drainage"; e) the Law of Ukraine "On the Ensurance of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population".

Hygienic requirements for the quality of drinking water (by 60 indicators) are presented in the State Sanitary Norms and Rules "Hygienic Requirements for Drinking Water for Human Consumption, SSanRN 2.2.4-171-10" [6].

SanRN 4630-88 "Sanitary rules and norms for the protection of surface water from pollution" has expired according to the mentioned order of the Cabinet of Ministers of Ukraine (January 20, 2016, № 94- p) and is not applicable on the territory of Ukraine. Cancellation of this document without the development and adoption of a new one instead of it, is premature and unjustified. Despite a number of legislative documents, the violations of water quality standards have reached a level that leads to intense pollution and depletion of water resources, degradation of water ecosystems.

For the vast majority of industrial and municipal enterprises, the discharge of the pollutants substantially exceeds the level of maximum allowable discharge. The first of the main causes of surface water pollution is a discharge of the insufficiently cleaned or completely uncleaned chemical harmful substances, including synthetic detergents, municipal and industrial waste

water directly into water bodies through the system of urban sewage. This affects the qualitative composition of water, causes an unpleasant taste and smell of water, the formation of foam on the surface of open reservoirs and makes it difficult to access atmospheric oxygen and leads to the death of living organisms [2].

That is why there is an urgent need for strengthening of sanitary-and-epidemiological component of the law on the protection of water resources.

In January 2017, the Ministry of Regional Development of Ukraine approved the Rules (January 1, 2017, No.316) for the acceptance of sewage to the centralized drainage systems and the Procedure of the determination of the amount of the fee charged for the excessive discharges of sewage to the systems of centralized drainage for the industrial enterprises that discharge industrial waste water through the system of city sewage [19].

The quality of ground water is also constantly deteriorating because of the existence and operation of about 3,000 filtering water storage reservoirs in Ukraine [8-10].

Similar problems are observed in European and other countries. Scientific papers by Moa Kenea and Kristi Pullen Fedinick, Mae Wu, Mekela Panditharatne and others indicate that there is a real sanitary risk of fecal contamination of water protection zones in the event of disruption of existing water supply networks that have been in operation for more than 30 years. This situation is particularly characteristic of rural settlements in European countries [12-14].

In addition, radioactive contamination of water bodies is caused by the global fallout of radionuclides due emissions of the objects, using radiation-hazardous technologies, objects of the uranium industry, the Chornobyl disaster, and it happened both through a direct loss of radioactive aerosols on the water surface and due to the secondary effects: the washing of radionuclides from the surface of the contaminated area of the catchment areas and their transfer to the cleaner regions, the mass transfer between the bottom sediments and water masses, the ingress of the contaminated ground water into surface water, etc.

At the same time, the collective irradiation dose of the population may be increased, depending on the amount of water entering the flood-plain of the rivers in the areas with the high levels of radioactive contamination and washing away a significant amount of radionuclides from the surface layers of the soil.

Permissible concentrations of radionuclides of artificial and natural origin in water bodies of Ukraine were established by the Norms of Radiation Safety of Ukraine (NRSU-97), approved by the order of the Ministry of Public Health of Ukraine of July 14, 1997. No. 208.

Permissible levels of the content of the radionuclides of cesium-137 and strontium-90 in drinking water were established by the order of the Ministry of Public Health of Ukraine, May 03, 2006 No. 256 registered in the Ministry of Justice of Ukraine on July 17, 2006, No.845 / 12719.

A large number of existing regulatory and legal acts in Ukraine aimed at the prevention of the pollution of water bodies, in particular the National Program "Drinking Water of Ukraine" for 2006-2020, approved by the Law of Ukraine, of March 3, 2005 No. 2455-IV, Rules for the protection of inland marine waters and the territorial sea from pollution and littering, approved by the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine, 29 February 1996 No. 269, do not take into account the new mechanisms of management, the conditions for power decentralization [11-15].

That is why the national standard-legal framework for the protection of water bodies should be reconsidered taking into account the new economic market relations and the requirements of the directives of the countries of the European Union [16-18]. Legal liability for the violations in the field of water bodies should be also strengthened, in particular: illegal construction within the boundaries of water protection zones and coastal protective strips; illegal creation of the systems for the discharge of recirculating water into water bodies, urban or storm sewer and illegal discharge of recirculating water; avoidance of excessive, emergency, and volley discharges of pollutants into water bodies that can affect the state of water [20,21].

Analyzing the European legislation in this sphere, one can state that the legislation is based on the following principles: compulsory pollution charge; payment for natural resources; creation of state environmental funds; environmental insurance; promotion of the environmental protection.

The agreement, establishing the European Union (EU), signed in Maastricht in 1992, is a basis of the environmental law. The most important legal instruments of the EU are the framework legislation acts - water policy directives. They are based on the principle of the convergence of laws and have a legal force for the EU member states. The European Union regulations (about 10% of the EU legislation) are applied to the EU member states and industrial sectors (enterprises). Decisions of the European Commission apply to a particular country (countries) or industrial sectors (enterprises).

The Water Framework Directive 2000/60 / EC of the European Parliament and the Council of Europe of 23 October 2000 on the establishment of the framework for the Community's activity in the field of water policy aims at the achievement of a "good ecological state" of all ground and surface water (rivers, lakes, transitional and coastal water) in the EU. According to this Directive, the state of surface water is evaluated according to the following criteria: biological indicators (fish, bottom invertebrates, aquatic flora); hydromorphological (structure of river banks, continuity of rivers); physico-chemical (temperature, oxygen saturation); chemical indicators (specific pollutants).

The Framework Directive 2008/56 / EC of the European Parliament and of the Council of Europe of 17 June 2008 addresses the environmental policy requirements for the marine environment and aims at the achievement of a "good ecological state" of marine water bodies and insurance of their protection.

The law on drinking water is regulated by the Directive 98/83 / EC of the Council of Europe of November 3, 1998 on the quality of water for human consumption and aims at the insurance of the population's health protection from the negative impact of any pollution of water for human consumption, ensuring that such water is safe and clean. The Directive establishes the mandatory water quality standards at the EU level (48 microbiological, chemical, and indicator parameters) that are regularly and carefully reviewed by the WHO.

The Directive 2006/7/EC of the European Parliament and of the Council of Europe of 15 February 2006 on the management of water quality for bathing concerns the quality of water for water bodies where bathing is permitted by the national authorities. This Directive regulates water quality indicators for water throughout the entire swimming season. According to this Directive, the member states should take the necessary measures to increase the number of bathing facilities.

In order to protect the EU citizens from the impact of denatured water bodies on their well-being and elimination of the risks to their health, the European Water Conservation Program

was adopted. The measures in the sphere of the land use and environmental state of the EU water; chemical state and pollution of the EU water; efficiency of water resources use; vulnerability of the EU water; the end-to-end solutions and global aspects are proposed in it. The Directive 2008/105/EU of the European Parliament and the Council of Europe of 16 December 2008 provides for the surface water quality standards by 33 prior substances or groups which are of a significant risk to the health through the aquatic environment, in particular: cadmium, lead, mercury, nickel and its compounds, benzene, polycyclic aromatic hydrocarbons, etc. which are classified as hazardous ones.

A number of directives and regulations are directed to the prevention of the pollution of water bodies with the prior pollutants: the Council Directive 91/271/EEC of 21 May 1991 on the purification of urban waste water; the Directive 2006/118/EC 91/271/EEC of the European Parliament and of the Council of Europe of 12 December 2006 on the protection of the ground water from pollution and deterioration; the Directive of the Council of Europe 91/676/EEC of 12 December 1991 on the protection of ground water and surface water from pollution caused by nitrates from agricultural sources, urban waste water treatment; the Regulation (EC) No 648/2004 of the European Parliament and the Council of Europe of 31 March 2004 on the protection of the aquatic environment from the production of the surfactants in detergents. The European legislation also provides a risk management system for flooding of coastal areas. According to the Directive 2007/60 / EC of the European Parliament and the Council of Europe of 26 November 2007 on the assessment and management of flood risks, the member states should develop the flood risk maps and the management plans for prevention, protection, and ensurance of the flood preparedness.

In order to prevent the negative environmental impacts, the Member States must adhere to the requirements of the Directive 2001/42/EC of the European Parliament and the Council of Europe of 27 June 2001 on the assessment of the environmental impact of the separate projects and programs and the Directive 2011/92/EC of the European Parliament and the Council of Europe of 13 December 2011 on the assessment of the effects of certain public and private projects for the environment.

In pursuance of the Implementation Plan of the Directive 2003/35/EC of the European Parliament and the Council of Europe of 26 May 2003 on public participation in the preparation of separate plans and programs relating to the environment and the Directive 2002/4/EC of the European Parliament and the Council of Europe of 28 January 2003 on public access to the environmental information, the Aarhus Convention on the free access to the information, public participation in decision-making and access to the justice in the environmental matters, and the Directives 2001/42 / EU and 2011/92 / EC, the new laws "On Environmental Impact Assessment" and "On the Strategic Environmental Assessment" were adopted in Ukraine. These laws provide for the performance of the assessment of the consequences of the planned activities of business entities on the safety of life of people and their health.

The basic requirements of the EU Directives have already been taken into account in the current domestic sanitary legislation, in particular in SBR №173-96. In order to prevent the pollution of water bodies, the specified legal and regulatory document introduced the prohibitions on:

– waste water discharge containing the substances or products of its transformation in water for which the MPC was not established, as well as the substances for which there are no analytical control methods;

– discharge of waste water, containing the pathogens of infectious diseases with an index of lactose-positive intestinal sticks of more than 1000 in 1dm³;

– discharge of waste water into the reservoir, which may lead to the deterioration of water quality in the places of water use;

– content of harmful chemicals in water of water bodies of economic-and-drinking and cultural-and-household water use above their maximum permissible concentrations.

The above-mentioned normative document also provides for the maximum use of low-waste and non-waste technologies, systems of repeated and recirculating water supply in the design and construction of the industrial and communal objects.

A system of water conduits and water supply networks is the main element, the "spatial framework" in the solution of the planning issues of the centralized water supply of the settlements, i.e. the planning structure of residential and industrial areas. The main epidemiological requirement is a compliance with the standard sizes of sanitary-protective strips of water conduits and water supply networks in order to prevent soil and ground water pollution. This requirement is presented in the normative documents of the Ministry of Public Health of Ukraine SBN 173-96 and SSanRN 2.2.4-171-10 and in the basic documents of the Ministry of Regional Development of Ukraine: SBN B. 2.2-12: 2018 «Planning and Building of Territories», SBN B.2.5.-74: 2013 "Water Supply. External Network and Structures " as well.

In accordance with the specified normative documents, the width of the sanitary-protective strips from the axis of the pipe of the conduits on both sides in dry soils with the diameter of the pipe less than 1000 mm is 10 m, with the diameter of the pipe more than 1000 mm the width is 20 m; in wet soils, regardless of the diameter of the water supply, the width of sanitary-protective strip is 50 m. The sanitary-protective strip of the conduit is a definite area of the land, i.e. the type of land use for the balance holder / provider of centralized water supply service in the city. Except the building component, belonging to the construction of the water supply system itself, the sanitary-protective strips of the conduits and plumbing networks have the sanitary-and-epidemiological one which provides for the presence of a buffer prophylactic zone to ensure sanitary-and-epidemiological safety and protection from the accidental or deliberate pollution of the water supply networks and structures of the system of centralized drinking water supply, as well as territories adjoining them.

Under conditions of dense construction and acute shortage of land plots, the land plots, which partially or completely are within the boundaries of sanitary-protective strips of water conduits, are leased by the bodies of local self-government. At the same time, the tenant pays for the use of the entire area which includes the area of sanitary-protective strips of water conduits. The lack of the official public information in the territorial bodies of water resources management regarding the actual location of water supply networks and facilities of the centralized drinking water supply system on the ground leads to the development of sanitary-protective strips and direct approximation of the new construction to existing water conduits and structures.

To protect the sanitary-protective strips of water supply networks and facilities of the centralized drinking water supply system from the illegal development or misuse of land and to ensure their maintenance in the proper sanitary-and-hygienic state, the bodies of local self-government are offered to develop land management projects for the land plots adjacent to water bodies and to register them in the State Land Cadastre of Ukraine. In order to regulate urban development activity, these land plots

should be applied to the general plans of the settlements as the land of the water fund and to transfer to the territorial authorities of water resources management for maintenance and service with a definition of the list of sanitary-and-hygienic measures for land use.

The sanitary-and-epidemiological component of land use and development at the solution of the issues of water supply of the settlements is an intersectoral regulatory component of the sanitary protection of water objects, which provides a balance between the power of the city authorities, the interests of land users and the operator of the water supply networks for the efficient functioning of the city.

Conclusions.

1. The current legislative-and-regulatory framework of sanitary legislation of Ukraine in the sphere of the protection of water bodies needs the improvement in the orientation of the new mechanisms to the economic regulation, decentralization of power and requirements of the EU Council Directives, the European water quality standards. The normative document "Sanitary Rules and Norms of Surface Water Pollution" should be urgently developed and replaced instead of the abolished SanRN 4630-88.

2. The current national programs on the protection of water bodies need the correction taking into account the strengthening of sanitary-and-epidemiological component and the introduction of the effective monitoring of the ecological state of the Black Sea and the Azov Sea water, the quality of drinking and recirculating water.

3. Water quality of the majority of water bodies in Ukraine which is defined as polluted and dirty (IV-V class of quality). Its most critical state is observed in the basins of the Dnipro, the Siversky Donets, the rivers of the Azov Sea, and separate tributaries of the Dnister River, the West Bug wherein the water quality is classified as a very dirty (VI class). Taking into account all mentioned above, as well as the inherent elements of ecological and metabolic regression of ecosystems in the majority of water bodies in Ukraine, it is proposed to increase the responsibility for the violation of the regime of the economic activity in water protection areas and coastal strips, i.e.:

- illegal construction within water protection zones and coastal protection strips;
- illegal creation of the systems for recirculating water discharge into water bodies, urban or storm water drainage and illegal discharge of recirculating water into water objects;
- excessive, accidental, and volley discharges of the pollutants into water bodies that may affect the state of water.

4. For the protection of the coastal protective zones of surface water sources and sanitary zones of ground water supply sources from the illegal building or misuse of land to provide adequate sanitary quality for drinking water :

- the bodies of local self-government should develop land management projects on the land plots adjacent to water facilities, register the coastal protective strips and zones of sanitary protection of surface water supply sources in the State Land Cadastre; the land of the water fund within the settlements should be applied to the General Plans;

- the regional state administrations, together with the territorial authority of the State Geocadaster should carry out the inventory of the lands of the Water Fund outside the settlements, provide financing of the updating of land documentation from the regional budget, establish the boundaries of the coastal protective zones, sanitary protection zones by the assignment of the cadastral numbers in the State Land Cadastre and transfer the

land water fund for the maintenance and service of the territorial bodies of water resources management with the definition of the list of sanitary measures in land use.

In order to improve a sanitary-and-epidemiological state of water resources in Ukraine, their rational use and protection, it is proposed to conduct the effective state legal policy in the field of water protection, focused on the effective implementation of water legislation of Ukraine, preservation of the water fund of Ukraine, combination of state-legal water policy with other directions of state policy, optimum coordination of water-ecological, sanitary-epidemiological aspects, and social interests, combination of rational consumption and protection of water bodies requiring special protection, priority of drinking water supply and water protection measures; realization of the international agreements for the proper legal, sanitary-and-epidemiological regime of transboundary water bodies, orientation towards the European standards of quantitative and qualitative state of water, ensurance of the implementation of the functions of water use and protection management, formation of the ecological, sanitary-and-epidemiological attitude of the population.

REFERENCES

1. Загальні показники використання водних ресурсів України (про великі водозабори та скиди стічних та інших вод басейнів основних річок України) / дані Держводагентства. UPL: <http://data.gov.ua/dataset/2054e342-fd89-4419-b130-685a9d042990>.
2. Про Національну програму екологічного оздоровлення басейну Дніпра та поліпшення якості питної води: постановва Верховної Ради України від 27 лютого 1997 р. № 123/97-ВР // Відомості Верховної Ради України. 1997. № 41. С.41.
3. Про затвердження Загальнодержавної програми охорони та відтворення довкілля Азовського та Чорного морів: закон України від 22 березня 2001 р. № 2333-III // Відомості Верховної Ради України. 2001. № 28. С.135.
4. Про Загальнодержавну програму розвитку водного господарства України: Закон України від 17 січня 2002 р. № 2988-III (із змінами, внесеними згідно з Законами) // Відомості Верховної Ради України. 2002. № 25. С.172.
5. Прокопов В.О. Питна вода України: медико-екологічні та санітарно-гігієнічні аспекти / В.О. Прокопов; за ред. А.М. Сердюка. К.: ВСВ «Медицина», 2016. 400 с.
6. Про Загальнодержавну програму «Питна вода України» на 2006-2020 роки: закон України від 3 березня 2005 р. № 2455-IV (із змінами, внесеними згідно з Законами) // Відомості Верховної Ради України. – 2005. – № 15. – Ст.243.
7. Про правовий режим зон санітарної охорони водних об'єктів: постановва Кабінету Міністрів України від 18 грудня 1998 р. № 2024 // Офіційний вісник України. 1998. № 51. С.1890.
8. Сердюк А.М., Полька Н.С., Махнюк В.М., Савіна Р.В., Могильний С.М. Гігієна планування та забудови населених місць на варті громадського здоров'я (до 85-річного ювілею ДУ «Інститут громадського здоров'я ім.О.М.Марзєєва НАМНУ»). - К.: Міжрегіональний видавничий центр «Дедінформ», 2017. 271 с.
9. Про затвердження правил приймання стічних вод до систем централізованого водовідведення та Порядок визначення розміру плати, що справляється за понаднормові скиди стічних вод до систем централізованого водовідведення: наказ Мінрегіону № 316 від 01 грудня 2017 року.
10. Про якість питної води та стан питного водопостачання

в Україні у 2016 році: національна доповідь / Міністерство регіонального розвитку будівництва та житлово-комунального господарства України. Київ, 2017. 407 с.

11. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік. Київ, 2016. 452 с.

12. Threats on Tap: Widespread Violations Highlight need for investment in Water infrastructure and Protections/ Report NRDC. / Kristi Pullen Fedinick, Mae Wu, Mekela Panditharatne, Erik D. Olson.- NRDC, 2017/-26 p.

13. Moa Kenea. Fssessment of faecal contamination and sanitary risk in intermittere piped water systems in rural Nepal / Master of Science Thesis/ UNESCO-IHE Institute for Water Education, Delf, the Netherlands. 2016. 92 p.

14. Antonenko A., Vavrinevych O., Korshun M., Omelchuk S. Grounwater Resource Characterisation and Managmant Aspects / Edited by Moreck Gomo. UK. 2019. 133 p.

SUMMARY

COMPLIANCE WITH STATE REGULATION OF ECONOMIC ACTIVITIES FOR SANITARY PROTECTION OF WATER FACILITIES IN UKRAINE BY EU DIRECTIVES: ECOLOGICAL AND HYGIENIC, ARCHITECTURAL-PLANNING AND LEGAL ASPECTS

¹Makhniuk V.M., ²Makhniuk V.V., ³Dyachenko S., ³Milimko L., ⁴Divchur I.

¹State Institution «O.M.Marzieiev Institute for Public Health, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; ²Ministry of Development of Communites and territories of Ukraine, Kyiv; ³National University of the State Fiscal Service of Ukraine, Irpin, Kiev region; ⁴Drinking Water of Ukraine Association, Kyiv, Ukraine

In modern conditions, the use and protection of water is an extremely complex problem. The environmental situation of water resources is relevant for all water basins in Ukraine, since most of the surface and groundwater in Ukraine are polluted.

The aim of the research was to study the regulatory normatively-legal base of sanitary, ecolocal, water and urban planning legislation in the field of sanitary protection of water objects and establishing its compliance with the requirements of the European Union Directives with the development of measures to resolve issues of concern.

Ukraine's international obligations are enshrined in more than 40 global and regional international acts relating to the sanitary protection and use of water resources. The main requirements of the EU Directive (2008/56/EC, 98/83/EC, 2008/105/EC, 2003/35/EC, 2003/4/EC, 2001/42/EC, 2011/92/EC) are already taken into account new laws in force and domestic regulatory documents.

However, the regulatory framework of the legislation of Ukraine in the field of sanitary protection of water objects needs to be improved in terms of focusing on new mechanisms of economic regulation, decentralization of power, the introduction of effective monitoring of the ecological status of the Black and Azov Seas, and the implementation of the requirements of the EU Directives: 2006/7/EC, 2007/60/CC 91/271/CEC, 91/676/CEC and Regulation No648/2004.

In order to improve the sanitary-epidemiological state of water resources in Ukraine, their rational use and protection, it is

proposed to carry out: an effective state and legal policy in the field of sanitary protection of waters, focused on: the effective implementation of water, environmental, urban planning legislation of Ukraine; optimal coordination of architectural and planning, water-ecological, sanitary-epidemiological aspects and social interests; priority of drinking water supply and water protection measures; implementation of international treaties with a view to the proper legal, sanitary and epidemiological regime of transboundary water objects; implementation of European standards for the quantitative and qualitative status of waters; the formation of an ecological, sanitary and epidemiological worldview among the population.

Keywords: Protection zones of water bodies, legislative-and-regulatory documents, state regulation, the EU directives, sanitary-and-hygienic requirements, town-planning activity, development of measures for minimization of the environmental impact, public health.

РЕЗЮМЕ

СООТВЕТСТВИЕ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ХОЗЯЙСТВЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО САНИТАРНОЙ ОХРАНЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ В УКРАИНЕ ДИРЕКТИВАМ ЕС: ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ, АРХИТЕКТУРНО-ПЛАНИРОВОЧНЫЕ И ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

¹Махнюк В.М., ²Махнюк В.В., ³Дяченко С.В., ³Милимко Л.В., ⁴Дивчур И.Д.

¹Государственное учреждение «Институт общественного здравоохранения им. А.Н.Марзеева НАМН Украины», Киев; ²Министерство развития общин и территорий Украины, Киев; ³Университет государственной налоговой службы Украины, Ирпень, Киевская область; ⁴Ассоциация воды в Украине, Киев, Украина

Целью исследования явилось изучение нормативно-правовых баз санитарного, экологического, водного и градостроительного законодательств в сфере санитарной охраны водных объектов и установление ее соответствия требованиям Директив Европейского Союза с разработкой мероприятий по урегулированию проблемных вопросов.

Международные обязательства Украины закреплены в более 40 глобальных и региональных международных актах, касающихся санитарной охраны и использования водных ресурсов. Основные требования Директив ЕС (2008/56/EC, 98/83/EC, 2008/105/EC, 2003/35/EC, 2003/4/EC, 2001/42/EC, 2011/92/EC) учтены в отечественных новых действующих законах и нормативных документах.

Однако, нормативно-правовая база законодательства Украины в сфере санитарной охраны водных объектов нуждается в совершенствовании по части ориентации на новые механизмы экономического регулирования, децентрализацию власти, внедрение эффективного мониторинга экологического состояния акваторий Черного, Азовского морей и имплементации требований Директив ЕС: 2006/7/EC, 2007/60/EC, 91/271/CEC 91/676/CEC и Регламента №648/2004.

С целью улучшения санитарно-эпидемиологического состояния водных ресурсов в Украине, их рационального использования и охраны предлагается проводить государственное регулирование хозяйственной деятельности в сфере санитарной охраны вод, ориентированной на эффективную

реализацию водного, экологического, градостроительного законодательства Украины; оптимальное согласование архитектурно-планировочных, водно-экологических, санитарно-эпидемиологических аспектов и социальных интересов; приоритетность питьевого водоснабжения и водоохраных мероприятий; реализацию международных договоров с целью надлежащего правового, санитарно-эпидемиологического режима трансграничных водных объектов; имплементацию европейских стандартов количественного и качественного состояния вод; формирование у населения экологического и санитарно-эпидемиологического мировоззрения.

რეზიუმე

უკრაინაში წყლის ობიექტების სანიტარიული დაცვის სამეურნეო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების შესაბამისობა ევროკავშირის დირექტივებთან: ეკოლოგიურ-ჰიგიენური, არქიტექტურულ-დაგეგმარებითი და სამართლებრივი ასპექტები

¹გ.მ. მახნიუკი, ²ვ.ვ. მახნიუკი, ³ს.დიანენკო, ⁴ლ.მილიმკო, ⁴ი.დივჩური

¹ამარზევეის სახ. საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ინსტიტუტი, კიევი; ²უკრაინის თემებისა და ტერიტორიების განვითარების სამინისტრო, კიევი; ³საგადასახადო სამსახურის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ირპენი, კიევის ოლქი; ⁴უკრაინის წყლის ასოციაცია, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სანიტარიული, ეკოლოგიური, წყლის და ქალაქმშენებლობის ნორმატიულ-სამართლებრივი ბაზის შეფასება წყლის ობიექტების სანიტარიული დაცვის სფეროში და მისი შესაბამისობის დადგენა ევროკავშირის დირექტივებთან პრობლემური საკითხების დარეგულირებაზე მიმართული ღონისძიებების შემუშავების ჭრილში.

უკრაინის საერთაშორისო ვალდებულებები ასახუ-

ლია 40-ზე მეტ გლობალურ და რეგიონულ საერთაშორისო აქტში წყლის რესურსების სანიტარიული დაცვისა და გამოყენების შესახებ. ევროკავშირის ძირითადი დირექტივები (2008/56/-, 98/83/-, 2008/105/-, 2003/35/-, 2003/4/-, 2001/42/-, 2011/92/ევროკავშირი) გათვალისწინებულია ახალ მოქმედ სამამულო კანონებსა და ნორმატიულ დოკუმენტებში.

მიუხედავად ამისა, უკრაინის წყლის რესურსების სანიტარიული დაცვის კანონმდებლობის ნორმატიულ-სამართლებრივი ბაზა საჭიროებს სრულყოფას ეკონომიკური რეგულაციის ახალ მექანიზმებზე, ხელისუფლების დეცენტრალიზაციაზე, შავი და აზოვის ზღვების ეკოლოგიური მდგომარეობის ეფექტური მონიტორინგის დანერგვაზე ორიენტაციით და ევროკავშირის დირექტივებისა (2006/7/-, 2007/60/-, 91/271/-, 91/676/ევროკავშირი) და №648/2004 რეგლამენტის იმპლემენტაციის თვალსაზრისით.

უკრაინაში წყლის რესურსების სანიტარიულ-ეპიდემიოლოგიური მდგომარეობის გაუმჯობესების, მათი რაციონალური გამოყენების და დაცვის მიზნით შემოთავაზებულია წყლების სანიტარიული დაცვის სფეროში სამეურნეო საქმიანობის სახელმწიფო რეგულირების განხორციელება, ორიენტირებული უკრაინაში წყლის, ეკოლოგიური და ქალაქმშენებლობის კანონმდებლობის ეფექტურ რეალიზებაზე; არქიტექტურულ-დაგეგმარებითი, წყალ-ეკოლოგიური, სანიტარიულ-ეპიდემიოლოგიური ასპექტების და სოციალური ინტერესების ოპტიმალურ შეთანხმებაზე; სასმელი წყლით მომარაგებისა და წყლის დაცვითი ღონისძიებების პრიორიტეტულობაზე; საერთაშორისო შეთანხმებების რეალიზებაზე წყლის სასაზღვრე ობიექტების შესაბამისი სამართლებრივი და სანიტარიულ-ეპიდემიოლოგიური რეჟიმის შესახებ; წყლის რაოდენობრივი და ხარისხობრივი ევროპული სტანდარტების იმპლემენტაციაზე; მოსახლეობისათვის ეკოლოგიური და სანიტარიულ-ეპიდემიოლოგიური მსფლმხედველობის ჩამოყალიბებაზე.

* * *