

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (256-257) Июль-Август 2016

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლე

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 7-8 (256-257) 2016

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, рецензии, 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, რეცენზიები.

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

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нина Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

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

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,  
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елена Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,  
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия,  
Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе,  
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,  
Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,  
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

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

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

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

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

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

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313  
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

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

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

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nina Mikaberidze

### **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 Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Tengiz Asatiani, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 3<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

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

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

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

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

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

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. 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, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

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

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

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

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

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

## REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ავტორთა საქურაღებო!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Gabunia N., Rodionov Iv., Chigogidze T.</b> SUCCESSFUL REPAIR OF IATROGENIC URETERAL INJURY IN A PATIENT WITH ECTOPIC CROSSED AND FUSED RIGHT KIDNEY BY URETEROURETEROSTOMY .....	7
<b>Wollina U., Schönlebe J., Nowak A.</b> CELLULAR FIBROUS DERMATOFIBROMA OF THE SOLE.....	11
<b>Куроедова В.Д., Выженко Е.Е., Стасюк А.А.</b> ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА РОСТА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ НА ОРТОПАНТОМОГРАММЕ .....	14
<b>Mamaladze M., Khutsishvili L., Zarkua E.</b> DISTRIBUTION OF CARIOUS AND NON-CARIOUS CERVICAL LESIONS AND GINGIVAL RECESSION AT AGE RELATED ASPECTS .....	18
<b>Kozyrieva T., Kolesnikova E., Shut I.</b> COMMUNICATION OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION WITH DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	24
<b>Kapustnik V., Istomina O.</b> ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT HYPERTENSION.....	29
<b>Iaresko M., Kolesnikova E.</b> THE ROLE OF POLYMORPHISM - 634 G/C (rs 2010963) OF VEGF-A GENE IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION AND OBESITY IN PREMENOPAUSAL WOMEN .....	33
<b>Dubinskaya G., Sizova L., Koval T., Kovalyova E., Kaydashev I.</b> CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS AND PROGNOSTIC MODEL OF RAPIDLY PROGRESSIVE HEPATIC FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C.....	37
<b>Асоян И.Н., Бильченко А.В., Павлов С.Б.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВОСПАЛЕНИЕМ И ДИССИНХРОНИЕЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 .....	46
<b>Sahin C., Varim C., Uyanik M.S., Acar B.A., Acar T., Nalbant A.</b> THE USEFULNESS OF MONITORING THE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH PERIPHERAL VERTIGO.....	52
<b>Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Чиковани М.М.</b> НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ КОАГУЛЯЦИОННОГО ФАКТОРА V (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ) .....	58
<b>Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E.</b> IMMUNE CHANGES IN NEWBORN INFANTS WITH GASTROINTESTINAL FAILURE REQUIRING INTENSIVE CARE.....	62
<b>Калатоцишвили П.О., Давитулиани Н.Ш., Пагава Е.К., Беридзе В.Д., Пагава К.И.</b> ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ВОСПИТАННИКОВ ДЕТСКИХ ДОМОВ.....	67

<b>Мулдаева Г.М., Рукабер Н.С., Арыстан Л.И., Хайдаргалиева Л.С., Кенжетаева З.А.</b> ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА .....	72
<b>Кикалишвили Б.Н., Зурабашвили Д.З., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДОВ СЕМЯН VITEX AGNUS CASTUS L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ .....	77
<b>Вачнадзе Н.С., Мchedлидзе К.З., Новикова Ж.Н., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе В.Ю.</b> СКРИНИНГ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ И ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ В ГРУЗИИ, НА АЛКАЛОИДНОСНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ BUXUS COLCHICA ROJARK.....	82
<b>Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Karmazina I.</b> INTERSYSTEM INTEGRATION IN TERMS OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN THE INITIAL COURSES OF HIGHER MEDICAL SCHOOL.....	88
<b>Коршун М.М., Дема Е.В., Кучеренко Е.С., Рудая Т.В., Коршун О.М., Горбачевский Р.В., Пельо И.М., Антоненко А.Н.</b> ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ ГЕРБИЦИДАМИ РАЗНЫХ КЛАССОВ В ПОЧВЕННО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ УКРАИНЫ .....	92
<b>Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Нурбеков А.А., Калиева Д.К., Алибеков А.Е.</b> ВЛИЯНИЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	97
<b>Утегенова А.М., Жетписбаев Б.А., Семенова Ю.М., Кыдырмолдина А.Ш., Аргынбекова А.С.</b> ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА, ОБЛУЧЕННОГО МАЛОЙ ДОЗОЙ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	106

HAYKA

**SUCCESSFUL REPAIR OF IATROGENIC URETERAL INJURY IN A PATIENT  
WITH ECTOPIC CROSSED AND FUSED RIGHT KIDNEY BY URETEROURETEROSTOMY**

<sup>1,2</sup>Gabunia N., <sup>1,2</sup>Rodionov Iv., <sup>1,2</sup>Chigogidze T.

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine;

<sup>2</sup>Al. Tsulukidze National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

We present a unique case of ureteral injury repair in young Caucasian female after emergency laparotomy performed for ruptured ovarian cyst. Surgery complication was confounded by didelphys uterus and rare variant of renal crossed-fused ectopia (disk kidney). Injury was successfully repaired by ureteroureterostomy and perforated stent placement. We discuss the case and review the literature concerning association of urinary and genital system malformations in women emphasizing the need of extra caution during gynecologic surgeries in such patients.

**Materials and methods. Case report**

Twenty six year old female with the history of small didelphys uterus presented to our clinic after gynecologic surgery due to the ruptured follicular cyst. Operation was complicated by injury to the right ureter leading to retroperitoneal urinoma formation. On intravenous pyelogram (IVP) (Fig. 1A) a rare crossed-fused ectopia was detected with correct insertion point of the ureter at the tips of the trigon. The injured right ureter was leaking the contrast into retroperitoneal space, while left ureter was crossing the midline to connect the ectopic fused kidney to its proper position in trigon. (Fig. 1B). Right kidney urinary leak was diverted by a nephrostomy tube placement and definitive surgical treatment was planned.

After induction of endotracheal anesthesia right lumbar approach was used to gain an access to the disk shaped fused kidney that was surrounded by adhesions. Right ureter injured during the previous surgery was isolated and followed to the structure point from where urine was leaking. Sufficient length of the right ureter was mobilized to allow ipsilateral anastomosis without tension, transected and anastomosed to the left ureter with 6-0 Monocryl sutures over a ureteric stent. Flow from both ureters was maintained by insertion of perforated throughout its length stent (Uromed, 6 ch, 28 cm). Urinary flow was satisfactory with no significant nephrostomy tube drainage next day, allowing the nephrostomy tube removal. Postsurgical evaluation by IVP has demonstrated a good flow from both kidney and no detectable anastomotic leaks (Fig. 2). Postsurgical recovery was uneventful. After 2 years from operation IVP data did not changed.



**B**  
Fig 1. Pre-operative IVP. A. Contrast is filling separate calyces of disk kidney and is draining into dilated lateral collecting system. Medial kidney is intact as left ureter is filling the bladder. B. Injured right ureter is emptying the contrast into retroperitoneal cavity, fistula to the vagina forming (arrows)



A



B

*Fig 2. Post-operative IVP. Right ureter has been anastomosed to the upper portion of the left ureter. Contrast is passing from the right ureter to the left (A) and filling the bladder (B). No anastomotic leak or intraperitoneal contrast appreciated. Perioperative ureteral stent has been removed*

**Results and their discussion.** Congenital renal malformations are the most common congenital malformations in humans, the most common being horseshoe kidney with joined lower poles present in up to 0.25% of general population. To the contrary renal fusions with ectopia are amongst the rare malformations affecting 1 in 2000 examined cadavers [9]. Males are affected slightly more often than females (3:2), left to right crosses being more frequent. The anatomic variation of this abnormality include 1) unilateral fused kidney with inferior ectopia, 2) Sigmoid or S shaped 3) Lump or cake; 4) Tandem or L shaped; 5) shield, doughnut (LaRose) or disk shaped and 6) unilateral

fused kidney with superior ectopia [1,11,14]. It is believed that fusion of the mesonephric blastema and malrotation of immature kidneys might contribute to the crossing of one kidney to the opposite to its origin site. Fused kidneys were believed to be prone to ureteral obstruction with recurrent urinary tract infection [2], stone formation and cancer. The predisposing factors include kinking of the ureter during abnormal rotation or its impingement against abnormal renal parenchyma as well as strangulating persistent vascular supply from various arterial sources as most of the fused kidneys will fail to “ascend” [4]. Occasionally tumors may arise in such malformed kidneys [10,13]. Nevertheless, most of the renal malformations go unnoticed into adulthood depressing the known estimates of congenital renal malformations. The value of early diagnosis of asymptomatic renal malformation is uncertain, except when other abnormalities might point to them and they can affect the clinical management strategy (severe ear deformity with facial malformation, gynecological abnormalities). In females concomitant abnormalities of kidneys and paramesonephric duct derivatives are common, with up to 40% of women with uterine malformations reported to have various congenital renal abnormalities [5]. Even though there are occasional examples of surgical repair of the injured kidneys with crossed-fused malformation [6] the majority of surgical cases resort to renal resection [8]. Ectopic kidneys are frequently malformed [12] and have a abnormal ureteral drainage leading to incontinence [8] and frequent UTIs. Diagnosis and management of such malformations could improve the quality of life for young patient population that is suffering from it.

**Conclusions:** We presented a rare case of complex genitourinary malformation with crossed fused disk kidney diagnosed after the iatrogenic injury to the right ureter after emergent gynecological surgery. Rare pathology and presentation was diagnosed by IVP and confirmed during operation. We have constructed an ipsilateral ureteroureterostomy to drain the right portion of fused kidney. Such anastomosis, commonly used for congenital malformations of the ureters, strictures and vesiculoureteral reflux [3,7] was applied to injured ureter and its counterpart in a setting of a rare renal malformation.

## REFERENCES

1. Abeshouse BS. Crossed ectopia with fusion; review of literature and a report of four cases. *Am J Surg* 1947;73:658-83.
2. Ajayi S, Mamven M, Tabari A, Ojji D, Ibrahim A. Crossed fused renal ectopia presenting as recurrent lower abdominal pain and urinary tract infection. *Afr J Med Med Sci* 2013;42:193-6.
3. Chandrasekharam V, Jayaram H. Laparoscopic ipsilateral ureteroureterostomy for the management of children with duplication anomalies. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2015;20:27-31.

4. Glodny B, Petersen J, Hofmann KJ, et al. Kidney fusion anomalies revisited: clinical and radiological analysis of 209 cases of crossed fused ectopia and horseshoe kidney. *BJU Int* 2009;103:224-35.
5. Hall-Craggs MA, Kirkham A, Creighton SM. Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies. *J Pediatr Urol* 2013;9:27-32.
6. Jindal T, Kamal MR, Mukherjee S, Mandal SN, Karmakar D. Management of an iatrogenic injury in a crossed ectopic kidney without fusion. *Korean J Urol* 2014;55:554-6.
7. Lashley DB, McAleer IM, Kaplan GW. Ipsilateral ureteroureterostomy for the treatment of vesicoureteral reflux or obstruction associated with complete ureteral duplication. *J Urol* 2001;165:552-4.
8. Liu L, Yang J, Zhu L, et al. Crossed-fused renal ectopia associated with inverted-Y ureteral duplication, ectopic ureter, and bicornuate uterus. *Urology* 2010;75:1175-7.
9. Patel TV, Singh AK. Crossed fused ectopia of the kidneys. *Kidney Int.* 2008;73:662.
10. Stimac G, Dimanovski J, Ruzic B, Spajic B, Kraus O. Tumors in kidney fusion anomalies--report of five cases and review of the literature. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:485-9.
11. Tanagho E.A. Embryology of the Genitourinary System. In: Tanagho S, ed. *General Urology*. 18e ed: LANGE.
12. Tang L, Koshy J, Spevak MR, Benson JE, Bosemani T. Diagnosis of rare association of orthotopic multicystic dysplasia with crossed fused renal ectopia. *Case Rep Urol* 2014;2014:140850.
13. Tsunoe H, Yasumasu T, Tanaka M, Kai N, Naito S. Resection of an L-shaped kidney with renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator. *Int J Urol* 2001;8:459-62.
14. Wein AJ, Kavoussi LR. et al. Anomalies of the upper urinary tract. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia Saunders Elsevier: 2007:3283-327.

## SUMMARY

### SUCCESSFUL REPAIR OF IATROGENIC URETERAL INJURY IN A PATIENT WITH ECTOPIC CROSSED AND FUSED RIGHT KIDNEY BY URETEROURETEROSTOMY

<sup>1,2</sup>Gabunia N., <sup>1,2</sup>Rodionov Iv., <sup>1,2</sup>Chigogidze T.

<sup>1</sup>Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine; <sup>2</sup>Al. Tsulukidze National Center of Urology, Tbilisi, Georgia

Congenital renal malformations are the most common congenital malformations in humans, the most common being horseshoe kidney with joined lower poles present in up to 0.25% of general population. To the contrary renal fusions with ectopia are amongst the rare malformations affecting 1 in 2000 examined cadavers. Males are affected

slightly more often than females (3:2), left to right crosses being more frequent. The value of early diagnosis of asymptomatic renal malformation is uncertain, except when other abnormalities might point to them and they can affect the clinical management strategy (severe ear deformity with facial malformation, gynecological abnormalities). In females concomitant abnormalities of kidneys and paramesonephric duct derivatives are common, with up to 40% of women with uterine malformations reported to have various congenital renal abnormalities. Even though there are occasional examples of surgical repair of the injured kidneys with crossed-fused malformation the majority of surgical cases resort to renal resection.

We presented a rare case of complex genitourinary malformation with crossed fused disk kidney diagnosed after the iatrogenic injury to the right ureter after emergent gynecological surgery. Rare pathology and presentation was diagnosed by IVP and confirmed during operation. We have constructed an ipsilateral ureteroureterostomy to drain the right portion of fused kidney. Urinary flow was satisfactory with no significant nephrostomy tube drainage next day, allowing the nephrostomy tube removal. Postsurgical evaluation by IVP has demonstrated a good flow from both kidney and no detectable anastomotic leaks. Postsurgical recovery was uneventful. After 2 years from operation IVP data did not change.

It must be noted, that Ectopic kidneys are frequently malformed and have an abnormal ureteral drainage leading to incontinence and frequent UTIs.

**Keywords:** Renal crossed-fused ectopia, iatrogenic ureteral injury, Ureteroureterostomy, Retroperitoneal urinoma, Percutaneous nephrostoma.

## РЕЗЮМЕ

### УСПЕШНЫЙ СЛУЧАЙ УРЕТЕРО-УРЕТЕРОАНАСТОМОЗА У ПАЦИЕНТА С ЯТРОГЕННЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ОДНОГО ИЗ МОЧЕТОЧНИКОВ, ИМЕЮЩЕГО ПЕРЕКРЕСНУЮ ДИСТОПИЮ ПО ТИПУ ГАЛЕТООБРАЗНОЙ ПОЧКИ

<sup>1,2</sup>Габуня Н.Г., <sup>2</sup>Родионов И.А., <sup>1,2</sup>Чигогидзе Т.Г.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет, Медицинский факультет; <sup>2</sup>Национальный центр урологии им. А. Цулукидзе, Тбилиси, Грузия

Аномалии развития почек в человеческой популяции являются самыми распространенными аномалиями, в том числе так называемые подковообразные почки составляют 0,25% от общего числа. В то же время слияние правой и левой почек нижними полюсами со смещением на одну из сторон, что является признаком перекрестной дистопии, встречается крайне редко и,

согласно патологоанатомическим данным, составит 1:2000 случаев. Чаще встречается у мужчин (3:2), в большинстве случаев левая почка смещается вправо. В литературе редко встречаются описания случаев оперативного вмешательства на аномальных почках с перекрестной дистопией и смещенных мочеточниках.

В статье описан редкий случай из практики, когда пациентке с перекрестной дистопией произведено оперативное вмешательство по поводу повреждения правого мочеточника, вследствие гинекологической операции. Эта редкая патология выявлена при проведении внутривенной урографии и подтверждена во время операции. Пациентке произведен боковой уртеро-уретероанастомоз что позволило адекватно дренировать правую половину галетообразной почки, мочеточник которой был ятрогенно поврежден в ходе гинекологической операции. Постоперационный период протекал без осложнений, на урограммах почки дренированы адекватно, состояние неоанастомоза без затеков и сужений. На контрольных урограммах спустя 2 года состояние без изменений. Следует отметить, что эктопированные почки в большинстве случаев мальформированны, отмечается затрудненное дренирование мочи, что способствует развитию обструкции и инфекции верхних мочевых путей.

#### რეზიუმე

წარმატებულად ჩატარებული ურეთეროურეთეროსტომია კვერისებური, ჯვარედინად დისტოპიური თირკმლის მქონე პაციენტში შარდსაწვეთის იატროგენული დაზიანების შემდეგ

<sup>1,2</sup> ნ. გაბუნია, <sup>2</sup> ი. როდინოვი, <sup>1,2</sup> თ. ჩიგოციძე

<sup>1</sup> ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; <sup>2</sup> ალ. წულუკიძის სახ. უროლოგიის ეროვნული ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ადამიანებში განვითარების ანომალიებს შორის ყველაზე ხშირია თირკმლის თანდაყოლილი ანომალიები, მათ შორის - ნალისებური თირკმელი,

რომელიც მთელი მოსახლეობის 0,25%-ში გვხვდება. ამ დროს მარჯვენა და მარცხენა თირკმელი დაკავშირებულია ერთმანეთთან ქვემო პოლუსებით. რაც შეეხება თირკმლის ჯვარედინ დისტოპიას, იგი ძალიან იშვიათია, შესწავლილ გვამურ მასალაში აღინიშნება 2000-დან ერთ შემთხვევაში, მამაკაცებში უფრო ხშირია ვიდრე ქალებში (3:2). უმეტეს შემთხვევაში გვხვდება მარცხენა თირკმლის გადასვლა მარჯვენა მხარეს. ლიტერატურაში აღწერილია იშვიათი შემთხვევები, როდესაც ოპერაცია ტარდება ანომალურ თირკმელზე და განსაკუთრებით როდესაც ადგილი აქვს თირკმლის ჯვარედინ დისტოპიას და ურთიერთდამოკიდებულების ანომალიას.

სტატიაში წარმოდგენილია იშვიათი შემთხვევა, როდესაც პაციენტს ჰქონდა კომპლექსური, გენიტოურინული განვითარების ანომალია კვერისებური, ჯვარედინად დისტოპიური თირკმლით, რომლის დიაგნოზიც დაისვა სასწრაფო გინეკოლოგიური ოპერაციისას მარჯვენა შარდსაწვეთის იატროგენული დაზიანების შემდეგ.

ამ იშვიათი პათოლოგიის დიაგნოსტიკა მოხდა ინტრავენური უროგრაფიით და დადასტურდა უროლოგიური ოპერაციის დროს, პაციენტს ჩაუტარდა იფსილატერალური ურეთეროურეთეროსტომია კვერისებური თირკმლის მარჯვენა ნახევრის დადრენირების მიზნით. პოსტოპერაციულად ჩატარებულმა ინტრავენურმა უროგრაფიამ დაადასტურა შარდის კარგი დინება ორივე თირკმლიდან, შარდის გაჟონვა ანასტომოზის მიდამოში არ აღინიშნებოდა. ოპერაციის შემდგომმა პერიოდმა ჩაიარა ყოველგვარი გართულებების გარეშე. ოპერაციიდან 2 წლის შემდეგაც ინტრავენური უროგრაფიის შედეგები იყო უცვლელი.

უნდა აღინიშნოს, რომ ექტოპიური თირკმლები უმეტეს წილად არის მალფორმირებული, ამ დროს გაძნელებულია შარდის დრენირება თირკმლებიდან, რაც ხშირად განაპირობებს ზემო საშარდე გზების იბსტრუქციის და ინფექციის განვითარებას.

## CELLULAR FIBROUS DERMATOFIBROMA OF THE SOLE

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>2</sup>Schönlebe J., <sup>3</sup>Nowak A.

Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, <sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology;  
<sup>2</sup>Institute of Pathology "Georg Schmorl"; <sup>3</sup>Department of Anesthesiology  
and Intensive Care Medicine, Emergency Medicine and Pain Management, Dresden, Germany

Dermatofibroma (syn. histiocytoma) is a common tumor of dermal connective tissue. In most cases classical clinical presentation, dermoscopy, and medical history allow a straightforward clinical diagnosis. Surgical removal is rarely necessary. There are, however, distinct variants of dermatofibroma which need histopathology and immunohistology to confirm diagnosis [1,2].

One of these variants is cellular fibrous dermatofibroma (CFD) presenting less than 5% of cutaneous dermatofibromas in histopathological files. This tumor is highly cellular, composed of sheets of eosinophilic, storiform and fascicularly arranged spindle cells, sclerotic collagen fibers and a mixed infiltrate of macrophages and lymphocytes at the tumor periphery. Its typical localization is within the

dermis, although it can frequently infiltrate subcutaneous tissue. It has a propensity for localization on the extremities without any clear gender predominance. Relapses of CFD are common [3-5]. CFD needs a careful differentiation from soft tissue malignancies such as dermatofibrosarcoma protuberans, leiomyosarcoma, clear cell sarcoma and malignant dermatofibroma, and from amelanotic melanoma [6].

### Material and methods. Case Report

A 61-year-old female presented with a slow-growing, firm, slightly painful tumor on the right sole. On examination we found a subcutaneous tumor with hyperkeratosis and lip formation to the neighboring skin (Fig. 1). Laboratory findings: The routine lab was unremarkable except of a slight increase of C-reactive protein (6.8 mg/l; normal range <5 mg/l).

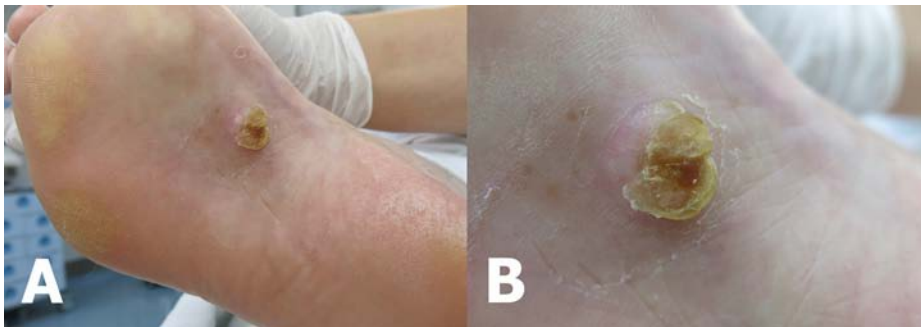


Fig. 1. Hyperkeratotic nodule on the sole

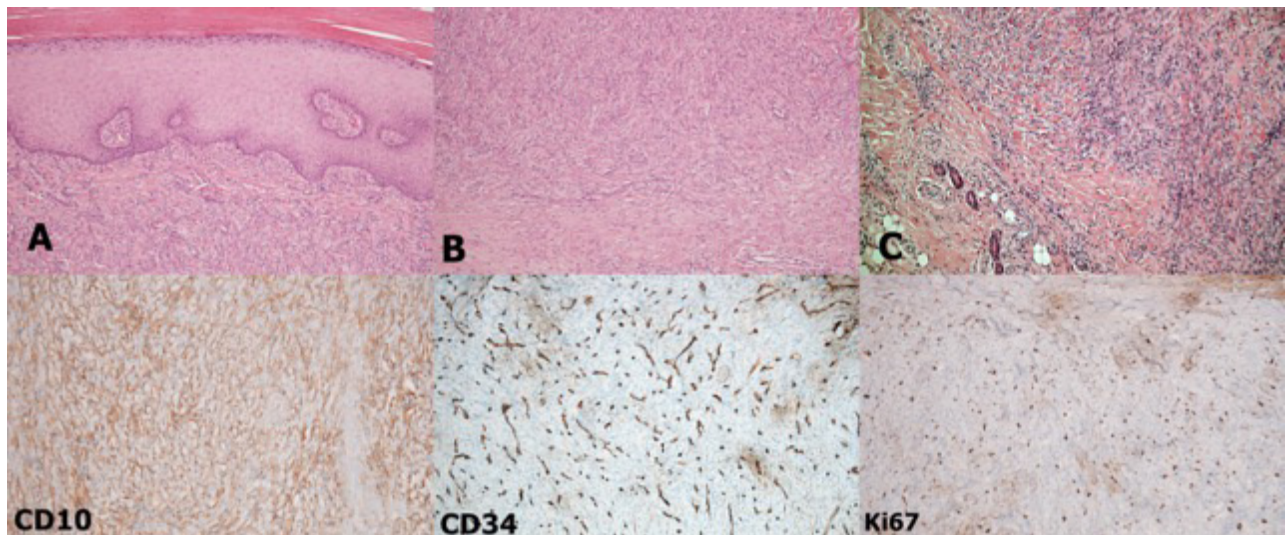


Fig. 2. Histology and immunohistology of CFD. Upper row: Hematoxylin-eosin stains (x10).  
(a) Superficial aspect with hyperkeratosis and acanthosis of the epidermis.  
(b) Mid-dermis with storiform growth pattern of spindle shaped tumor cells. (c) Deep dermal part.  
Lower row: Immunoperoxidase stains (x10). From left to right: CD10 expression,  
CD34 expression, Ki67 stain for proliferating cells

Histopathology: A hyperplastic orthokeratotic epidermis covering a nodular encapsulated tumor composed of spindle and some epithelioid cells in a storiform growth pattern, reaching in depth to the plantar aponeurosis (Fig. 2 A-C). Tumor cells show several mitoses with a slight increase of the mitotic activity at the tumor margins (Fig. 2, Ki67). Atypical mitoses are absent. Entrapping of collagen fibers is evident. There is a rich vascularization as demonstrated by CD34-staining of capillary endothelium. Tumor cells express CD10, focally smooth muscle antigen and desmin, however negative for S100 protein and CD34.

The tumor was removed surgically by slow Mohs surgery within 2 cm negative margin and resection of the muscle fascia. The defect was closed by full thickness skin graft (Fig. 3).



Fig. 3. Full-thickness skin graft of the plantar defect (5 days post-surgery)

**Results and their discussion.** CFD is a rare variant of dermatofibroma with clinical and histopathological peculiarities, and a variable prognosis [3,4]. CFD is composed of eosinophilic spindle cells without prominent cellular atypia. Mitoses can be found. The tumor expresses vimentin, epithelial membrane antigen, factor XIIIa, focally smooth muscle actin and desmin. Minor expression of CD34, mostly in the periphery, has also been reported. CFD is negative for S100 protein, cytokeratin, and H-caldesmon [3,5,7-9]. The tumor tends to relapse locally after R1-resection but rare cases with metastases have also been observed [10]. The time between diagnosis and metastasis varied in one study between 0 to 180 months, with lung, lymph nodes and soft tissue as the most common involved sites [11]. Histopathology of the primary tumor is not indicative for the risk of metastasis.

The localization on the sole as described in this report is quite uncommon [10]. A deep penetrating benign fibrous dermatofibroma is a possible differential diagnosis. Sarcomas such as dermatofibrosarcoma protuberans, leiomyosarcoma, epithelioid sarcoma, and malignant fibrous dermatofibroma and amelanotic melanoma should be ruled out by histopathological and immunohistochemistry evaluation [12,13]. An overlap expression of CD34 and factor

XIIIa has been reported in both CFD and dermatofibrosarcoma protuberans [14]. In addition, CD163 (receptor of hemoglobin oxygen scavenger) and tyrosine kinase ALK (anaplastic lymphoma kinase) have been described as more specific markers for CFD [15-17].

CFD is a rare connective tissue tumor with a propensity to relapse and spread. Therefore, three-dimensional histopathological analysis is necessary to ensure a complete excision. CFD on the sole is a very rare observation.

## REFERENCES

1. Alves JV, Matos DM, Barreiros HF, Bártolo EA. Variants of dermatofibroma – a histopathological study. *Ann Bras Dermatol* 2014; 89: 472-7.
2. Şenel E, Yuyucu Karabulut Y, Doğruer Şenel S. Clinical, histopathological, dermatoscopic and digital microscopic features of dermatofibroma: a retrospective analysis of 200 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1958-66.
3. Luzar B, Calonje E. Cutaneous fibrohistiocytic tumors – an update. *Histopathology* 2010; 56: 148-65.
4. Zhong YP, Wang J. Cellular fibrous histiocytoma: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2013; 42: 153-7.
5. Calonje E, Mentzel T, Fletcher CD. Cellular benign fibrous histiocytoma. Clinicopathologic analysis of 74 cases of a distinctive variant of cutaneous fibrous histiocytoma with frequent recurrence. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 668-76.
6. Mentzel T, Wiesner T, Cerroni L, et al. Malignant dermatofibroma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular analysis of seven cases. *Mod Pathol* 2013; 26: 256-67.
7. Kurzen H, Hartschuh W. Benign cellular fibrous histiocytoma with erosion of the phalanx. *Hautarzt* 2003; 54: 453-6.
8. Doyle LA, Fletcher CD. EMA positivity in epithelioid fibrous histiocytoma: a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 697-703.
9. Volpicelli ER, Fletcher CD. Desmin and CD34 positivity in cellular fibrous histiocytoma: an immunohistochemical analysis of 100 cases. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 747-52.
10. Kaddu S, McMenamin ME, Fletcher CD. Atypical fibrous histiocytoma of the skin: clinicopathologic analysis of 59 cases with evidence of infrequent metastasis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 35-46.
11. Doyle LA, Fletcher CD. Metastasizing „benign“ cutaneous fibrous histiocytoma: a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 484-95.
12. Chung J, Namkoong S, Sim JH, et al. Deep penetrating benign fibrous histiocytoma of the foot associated with throbbing pain. *Ann Dermatol* 2011; 23 (Suppl 2): S239-42.
13. Lynch MC, Graber EM, Johnson TS, Clarke LE. Epithelioid sarcoma resembling benign fibrous histiocytoma. *Cutis* 2015; 95: 83-6.
14. West KL, Cardona DM, Su Z, Puri PK. Immunohistochemical markers in fibrohistiocytic lesions: factor XIIIa, CD34, S-100 and p75. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 414-9.



15. Tsunoda K, Oikawa H, Maeda F, et al. A Case of cellular fibrous histiocytoma on the right elbow with repeated relapse within a short period. *Case Rep Dermatol* 2015; 7: 10-6.
16. Sachdev R, Sundram U. Expression of CD163 in dermatofibroma, cellular fibrous histiocytoma, and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD68, CD34, and Factor XIIIa. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 353-60.
17. Doyle LA, Mariño-Enriquez A, Fletcher CD, Hornick JL. ALK rearrangement and overexpression in epithelioid fibrous histiocytoma. *Mod Pathol* 2015; 28: 904-12.

## SUMMARY

### CELLULAR FIBROUS DERMATOFIBROMA OF THE SOLE

<sup>1</sup>Wollina U., <sup>2</sup>Schönlebe J., <sup>3</sup>Nowak A.

*Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt, <sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology; <sup>2</sup>Institute of Pathology "Georg Schmorr"; <sup>3</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Emergency Medicine and Pain Management, Dresden, Germany*

Cellular fibrous dermatofibroma is a rare variant of dermatofibroma/histiocytoma. We present a 61 years old female with a slow-growing, firm tumor on the sole of her right foot. The tumor was removed by slow Mohs surgery within 2 cm negative margin. Histopathologic investigation revealed a nodular encapsulated tumor composed of spindle and some epithelioid cells in a storiform growth pattern. Minimal mitotic activity was reported, however without evidence of atypical mitoses. Tumor cells expressed CD10, focally smooth muscle antigen and desmin, but remained negative for S100 protein and CD34. The diagnosis of cellular fibrous dermatofibroma was confirmed. The defect was closed by full thickness skin graft.

**Keywords:** Benign connective tissue tumors, dermatofibroma, histiocytoma, histology, surgery.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛЕТОЧНОЙ ВОЛОКНИСТОЙ ФИБРОМЫ КОЖНОГО ПОКРОВА ПОДОШВЫ

<sup>1</sup>Воллина У., <sup>2</sup>Шёнлебе Дж., <sup>3</sup>Новак А.

*Академический учебный госпиталь Дрезден-Фридрихштатт, <sup>1</sup>департамент дерматологии и аллергологии; <sup>2</sup>Институт патологии "Георг Шморр"; <sup>3</sup>департамент анестезиологии и интенсивной терапии, неотложной помощи и лечения боли, Дрезден, Германия*

Клеточная волокнистая дерматофиброма - редко встречающаяся форма фибромы/гистиоцитомы кожи.

Автором представлен клинический случай медленно растущей, твердой опухоли кожи правой подошвы у 61-летней женщины.

Опухоль была удалена методом замедленной операции Мохса в пределах 2 см здоровой ткани. Гистологическое исследование выявило узловидную осумкованную опухоль, состоящую из шпиндельных и эпителиоидных клеток, организованных в колесоподобной конфигурации. Отмечалось наличие минимальной митотической активности, однако без признаков атипичного митоза. Опухолевые клетки выделяют CD10, гладкомышечный антиген и десмин, но отрицательны на наличие белков S100 и CD34.

Подтвердился диагноз клеточной фиброзной дерматофибромы. Хирургический дефект был закрыт трансплантатом полной толщины кожи.

## რეზიუმე

ფეხის გულის კანის უჯრედულ-ბოჭკოვანი ფიბრომის კლინიკური შემთხვევა

<sup>1</sup>უ. ვოლინა, <sup>2</sup>ჯ. შონლებე, <sup>3</sup>ა. ნოვაკი

აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი დრეზდენ-ფრიდრიხშტატი, <sup>1</sup>დერმატოლოგიის და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი; <sup>2</sup>პათოლოგიის ინსტიტუტი "გეორგ შმორლი"; <sup>3</sup>ანესტეზიოლოგიის და ინტენსიური თერაპიის, გადაუდებელი დახმარების და ტკივილის მკურნალობის დეპარტამენტი; დრეზდენი, გერმანია

უჯრედულ-ბოჭკოვანი დერმატოფიბრომა კანის ფიბრომის/ჰისტოციტომის იშვიათი ფორმაა. ავტორის მიერ წარმოდგენილია 61 წლის ქალის მარჯვენა ფეხის გულის კანის ნელა მზარდი, მკერძოვი სიმსივნის კლინიკური შემთხვევა. სიმსივნე მოკვეთილ იქნა მოხსნის შენელებული ოპერაციის მეთოდით ჯანმრთელი ქსოვილის 2 სმ-ის ფარგლებში. ჰისტოლოგიური კვლევით დადგინდა კვანძოვანი, შემოფარგლულგარსიანი სიმსივნე, შემდგარი ბორბლისებრ კონფიგურაციად ორგანიზებული თითისტარისებრი და ეპითელიოიდური უჯრედებისაგან. აღინიშნებოდა მინიმალური მიტოზური აქტივობა, ატიპური მიტოზის ნიშნების გარეშე. სიმსივნური უჯრედები გამოყოფენ CD10, გლუკუნთოვან ანტიგენს და დესმინს, მაგრამ ნეგატიურნი არიან S100 და CD34 ცილების არსებობის მიმართ.

დადასტურდა უჯრედული ფიბროზული დერმატოფიბრომის დიაგნოზი. ქირურგიული დეფექტი დაიფარა სრული სისქის კანის ტრანსპლანტანტით.

## ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА РОСТА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ НА ОРТОПАНТОГРАММЕ

Куроедова В.Д., Выженко Е.Е., Стасюк А.А.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра последипломного образования врачей-ортодонтов, Полтава, Украина*

В ортодонтии существуют различные методы экспресс-диагностики: клинические функциональные пробы, биометрические - ортокрест, шаблоны Hawley-Herbst, компьютерные программы для обработки данных.

Рентгенологические методы исследования в диагностике зубочелюстных аномалий занимают ведущее место, они весьма значимы как для определения характера роста челюстей ребенка, так и для составления плана и прогноза лечения, изучения его динамики [6,7,14,15,17].

Ортопантомография (ОПТГ), телерентгенография (ТРГ) и компьютерная томография (КТ) на основе цифрового анализа изображений позволяют максимально точно диагностировать суть патологического процесса с учетом измерения линейных и угловых параметров [4,8]. Наиболее распространенным является метод цифровой ОПТГ за счет своей доступности, информативности и малой дозы облучения (10-15 мкЗв), однако он имеет недостаток - дает искажение линейных размеров в среднем от 3 до 7,5 мм [1,2,13]. При всех неоспоримых достоинствах ТРГ, на ней сложно проводить измерения справа и слева в связи с наложением рентгенструктур [10].

В последнее время ОПТГ все чаще используется для изучения угловых параметров в строении челюстей, например, угла наклона зубов для оценки прогноза их прорезывания [12]. Доказана идентичность размеров угла нижней челюсти (<G) на ОПТГ и ТРГ и предложено определять тип роста нижней челюсти в зависимости от показателя данного угла [5,18].

Так, <G=123±5° указывает на нейтральный тип роста нижней челюсти, меньше 118° - на горизонтальный, больше 128° - на вертикальный тип роста. Если правый и левый углы отвечают разным типам роста, принято судить о комбинированном типе роста нижней челюсти [5].

На ТРГ тип роста челюстей определяют по базальному углу (<B). В норме он равен 20±5°, увеличение его свидетельствует о вертикальном направлении роста (ретронаклон нижней челюсти), что характерно для форм открытого скелетного прикуса, уменьшение - о горизонтальном (антенаклон нижней челюсти) направлении роста [16].

На величину <B влияет расположение головок нижней челюсти в суставных ямках, которые часто бывают несимметричными, высота боковых зубов и, непосредственно, величина обоих углов нижней челюсти [3,9].

Метода оценки <B с учетом особенностей асимметрии строения челюстно-лицевой области в литературе нами не обнаружено.

Целью данного исследования явилось разработать экспресс-метод определения типа роста челюстных костей по базальному углу на ортопантомограмме.

**Материал и методы.** Проведено сравнение <B и <G при рентгенологическом исследовании 28 пациентов в возрасте от 13 до 29 лет с разными формами зубочелюстных аномалий методами ТРГ и ОПТГ на аппарате ORTHOPHOS XG DS/Ceph ("Sirona Dental Systems GmbH", USA). Угловые измерения проводили в программе CorelDRAW® Graphics X6, Windows 10. Статистическая обработка данных осуществлена посредством программы «Statistica» v. 10.

Анализ ТРГ проводился по методу Schwarz [16]. На ОПТГ <B определяли при пересечении линии, которая проходит через точки SNP слева и справа с линией MT1 с обеих сторон. Угол нижней челюсти слева и справа определяли при пересечении касательных к нижнему краю тела (MT1) и ветви (MT2) нижней челюсти (рис.).

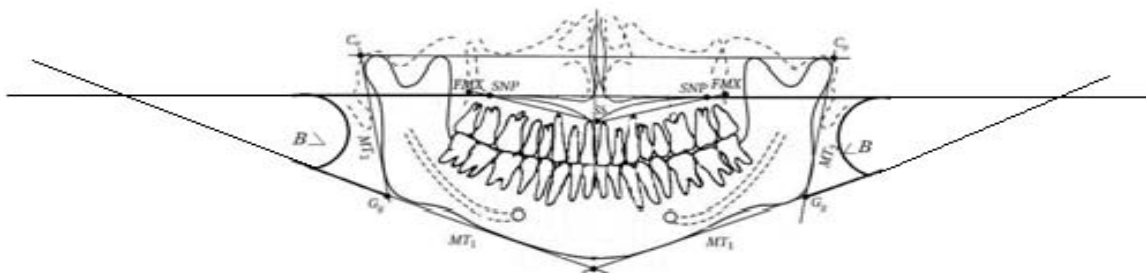


Рис. Схема определения точек для измерений <B на ОПТГ

Таблица 1. Результаты исследования базального угла (<math>\angle B^\circ</math>) на ТРГ и ОПТГ

Переменная	Среднее	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации	Стандартная ошибка среднего
ТРГ <math>\angle B</math>	26,8	27,23	20,5	32,0	9,14	34,11	1,73
ОПТГ <math>\angle B</math> справа	25,68	27,85	19,82	30,48	8,43	32,82	1,59
ОПТГ <math>\angle B</math> слева	26,18	26,0	19,52	33,18	9,28	35,45	1,75

Таблица 2. Результаты исследования угла нижней челюсти (<math>\angle G^\circ</math>) по данным ТРГ и ОПТГ

Переменная	Среднее	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации	Стандартная ошибка среднего
ТРГ <math>\angle G</math>	125,94	126,59	121	131,58	8,07	6,40	1,52
ОПТГ <math>\angle G</math> справа	123,6	123,60	119	130,55	8,43	6,82	1,59
ОПТГ <math>\angle G</math> слева	123,47	124,06	118,54	130,49	9,27	7,50	1,75

Точку SNP на панорамном снимке иногда трудно обнаружить в связи с наложением зачатков третьих моляров. В таких случаях точку SNP определяли в месте пересечения нижнего окончания крыло-верхнечелюстной фиссуры с контуром неба [16].

**Результаты и их обсуждение.** В таблицах 1 и 2 представлены результаты исследования базального угла (<math>\angle B^\circ</math>) и угла нижней челюсти (<math>\angle G^\circ</math>) по данным ТРГ и ОПТГ. Как следует из таблиц, среднее значение <math>\angle B</math> на ТРГ составило  $26,8 \pm 1,73^\circ$ , <math>\angle G</math> -  $125,94 \pm 1,52^\circ$ .

На ОПТГ средний показатель <math>\angle B</math> справа составил  $25,68 \pm 1,59^\circ$ , слева -  $26,18 \pm 1,75^\circ$ , а среднее значение -  $25,93^\circ$ . Угол нижней челюсти справа был равен  $123,6 \pm 1,59^\circ$ , слева -  $123,47 \pm 1,75^\circ$ , средний показатель  $123,53^\circ$ .

При сравнении показателей углов на ТРГ и ОПТГ различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ), что дает основание использовать этот метод, как экспресс метод.

Преимущество определения <math>\angle B</math> на ОПТГ связано с возможностью определения асимметрии правой и левой половин средней и нижней частей лицевого скелета, так как нарушение развития челюстей может проявляться односторонним чрезмерным ростом или их недоразвитием при асимметричных формах зубочелюстных аномалий [11].

В отличие от методики Reinhardt R. и соавт. [17], которые предложили определять тип роста нижней челюсти на ОПТГ в зависимости от показателя нижнечелюстного угла, предложенный нами метод позволяет более дифференцированно интерпретировать значения углов.

По данным Дорошенко С.И. и соавт. [3], уменьшение угла <math>\angle B</math> указывает на хорошо развитую жевательную систему человека. Увеличение <math>\angle B</math> свидетельствует о недоразвитии в области жевательных зубов, чаще всего встречается при тяжелых формах открытого скелетного прикуса и сопровождается увеличением <math>\angle G</math>. Так, увеличение <math>\angle G</math> на  $7^\circ$  способствует увеличению <math>\angle B</math> на  $10^\circ$ , противоположная ситуация при уменьшении <math>\angle G</math> [9].

**Выводы.** Предложенная экспресс-методика позволяет определять тип роста челюстных костей по базальному углу <math>\angle B</math> на ОПТГ и, в отличие от ТРГ, учитывать морфологические особенности строения челюстей с обеих сторон.

Величина <math>\angle B</math> на ОПТГ больше  $25^\circ$  указывает на ретроаклон нижней челюсти и вертикальное направление роста, показатель меньше  $15^\circ$  свидетельствует о наклоне нижней челюсти вперед и горизонтальном направлении роста.

При нормальных показателях нижнечелюстного угла <math>\angle G</math> и значения базального угла <math>\angle B</math>, который больше или меньше показателя нормы, можно предположить, что нарушение прикуса может быть связано с ретро- или антинаклоном нижней челюсти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аржанцев А.П. Диагностические возможности ортопантомографии. Свиринов В.В. Волгоград: Перемена; 2006: 20.
2. Головкин Н.В., Хейдари Мехди Хоссейн. Типы роста щелеп у пациентов с глубоким прикусом та ретрузією передніх зубів в різні вікові періоди. Вісник «УМСА» Актуальні проблеми сучасної медицини 2013; Т.13, вип. 2 (42): 28-30.

3. Дорошенко С.І., Кульгінський Є.А., Стороженко К.В. Латеральна телерентгенографія. К.: «Здоров'я»; 2013: 263.
4. Коробейнікова Ю.Л. Порівняльна характеристика сучасних рентгенологічних методів діагностики в стоматології. Актуальні проблеми сучасної медицини 2013; 3 (43): 44-46.
5. Куроедова В.Д., Дмитренко М.И., Рейнхардт Р. Функциональная характеристика зубочелюстной системы немецких и украинских ортодонтических пациентов по данным ортопантомограмм. Ортодонтия 2006; 2 (34): 20-21.
6. Куроедова В.Д., Головкин Н.В., Дмитренко М.И. Аналіз кісткового віку ортодонтичних пацієнтів із зубощелепними аномаліями, ускладненими скупченістю зубів, за даними телерентгенографії. Стоматологія дитячого віку 2009; 1: 36-38.
7. Куроедова В.Д., Галич Л.Б., Галич Л.В. Особливості типу росту нижньої щелепи у пацієнтів північного та центрального регіонів України з аномаліями II класу за Енгле. Актуальні проблеми сучасної медицини 2014; (45): 6-9.
8. Куроедова В.Д., Макарова А.Н. Характеристика односторонніх аномалій II класу по Э. Энгля у взрослых по данным морфометрии и рентгенографии. Стоматологія 2014; 3: 39-42.
9. Куцевляк В.И., Самсонов А.В., Скляр С.А. и соавт. Ортодонтия. Харьков: «СИМ»; 2013: 532.
10. Markić G., Muller L., Patcas R. и соавт. Оценка длины ветви нижней челюсти и мышечкового отростка: сравнение измерений ОПТГ, КЛКТ, КТ, МРТ и ТРГ. Современная ортодонтия 2016; 1 (43): 27-30.
11. Макарова О.М., Куроедова В.Д. Особливості діагностики сагітальних асиметрій прикусу. Полтава: 2016; 80.
12. Макеев В.Ф., Безвужко Е.В., Пилипів Н.В. Діагностика та лікування ретенції зубів. Львів: Кварт; 2013: 126.
13. Нетцель Ф., Шульц К. Практическое руководство по ортодонтической диагностике. Львов: ГалДент; 2006: 176.
14. Новомодных Л.С. Расчет и анализ ТРГ в практике врача-ортодонта. X-Ray Art 2012; 1(01): 34-36.
15. Степанов Г.М. Изучение типа роста лицевого черепа у пациентов с зубоальвеолярным укорочением. Ортодонтия 2012; 1: 93-94.
16. Хорошилкина Ф.Я. Телерентгенография в ортодонтии. – М.: «Медицина»; 1976: 171.
17. Reinhardt R., Burwinkel M., Emmer D. Comparison of angular measurements in digital and conventional panoramic radiographs or lateral cephalograms. Final Programme Abstract Book 81st Congress EOS European Orthodontic Society, Amsterdam – Netherlands – 2005. – 3-7 june. Johannes Gutenberg University, MAINZ, Germany. 127.
18. Reinhardt R., Kurojedova V., Wehrbein H. Analysis of supporting areas and angles on dental pantomograms using a new program. Final Programme Abstract Book 86th Congress EOS European Orthodontic Society, Portoroz, Slovenia 2010; – 15-19 june. Departments of Orthodontics, Dental Clinic of Johannes Gutenberg University Mainz, Germany and 2Dental Clinic of the Medical Academy Poltava, Ukraine – № SP 295.

## SUMMARY

### THE RAPID TEST METHOD OF IDENTIFICATION OF THE TYPE OF GROWTH OF THE JAW BONE ON THE ORTHOPANTOMOGRAM

Kuroedova V., Vyshenko E., Stasyk A.

*Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy",  
Department of Postgraduate Education orthodontist, Poltava, Ukraine*

The roentgenological methods of research take the lead in the diagnosis of dentofacial anomalies, they are of the utmost importance as for the identification of the jaws' growth character, so too for the generation of the treatment planning and of the expected response to the treatment. The type of the jaw growth is identified by the means of a basal angle on the teleroentgenography (TRG). The objective of the research was to develop a rapid test method of identification of the type of growth by means of a basal angle on the orthopantomogram (OPTG).

The comparison of  $\angle B$  and of  $\angle G$  was conducted during the roentgenological research of 28 patients at the age from 13 to 29 years with the different forms of the dentofacial anomalies by means of the methods of dental x-rays, made through the use of TRG and OPTG. The dissimilarities are statistically insignificant ( $p > 0,05$ )

during the comparison of angles' indexes on the TRG and OPTG.

The proposed rapid test method allows to identify the type of growth of the mandibular bones by the means of basal angle  $\angle B$  on the OPTG and to make allowance for the anatomic peculiarities of the structure of jaws on both sides in contradistinction from the TRG.

The value  $\angle B$  is more than  $25^\circ$  on the OPTG - it denotes the retroinclination of the lower jaw bone and the vertical direction of growth, the index, which is lower than  $15^\circ$  bears record to the inclination of the lower jaw bone in an anterior direction and in the horizontal direction of the growth.

**Keywords:** rapid test method, jaw growth, orthopantomogram, teleroentgenography, basal angle.

## РЕЗЮМЕ

### ЭКСПРЕСС-МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА РОСТА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЕЙ НА ОРТОПАНТОМОГРАММЕ

Куроедова В.Д., Выженко Е.Е., Стасюк А.А.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», кафедра последипломного образования врачей-ортодонтотв, Полтава, Украина*

Рентгенологические методы исследования в диагностике зубочелюстных аномалий занимают ведущее место, так как весьма значимы как для определения характера роста челюстей, так и для составления плана и прогноза лечения. На телерентгенографии (ТРГ) тип роста челюстей определяют по базальному углу.

Целью данного исследования явилось разработать экспресс-метод определения типа роста челюстных костей по базальному углу на ортопантомограмме.

Проведено сравнение  $\angle B$  и  $\angle G$  при рентгенологическом исследовании 28 пациентов в возрасте от 13 до 29 лет с разными формами зубочелюстных аномалий методами оценки их на ТРГ и ортопантомографических (ОПТГ) снимках. Сравнение показателей углов  $\angle B$  и  $\angle G$  на ТРГ и ОПТГ статистически значимых различий не выявило ( $p > 0,05$ ).

Предложенная экспресс-методика позволяет определять тип роста челюстных костей по базальному углу  $\angle B$  на ОПТГ и, в отличие от оценки  $\angle B$  на ТРГ, учитывать морфологические особенности строения челюстей с обеих сторон.

Величина  $\angle B$  на ОПТГ больше  $25^\circ$  указывает на ретронаклон нижней челюсти и вертикальное направление роста, показатель меньше  $15^\circ$  свидетельствует о наклоне нижней челюсти вперед и горизонтальном направлении роста.

## რეზიუმე

ორთოპანტომოგრაფიაზე ყბის ძვლების ზრდის ტიპის განსაზღვრის ექსპრეს-მეთოდი

კ. კუროელოვა, ე. ვიჯენკო, ა. სტასიუკი

უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო საგანმანათლებლო დაწესებულება “უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია”, ექიმ ორთოპედების დიპლომშემდგომი განათლების კათედრა, პოლტავა, უკრაინა

ყბა-კბილთა ანომალიების დიაგნოსტიკაში წამყვანი როლი მიენიჭება რენტგენოლოგიური კვლევის მეთოდებს, რომლებიც ზედმიწევნით მნიშვნელოვანია როგორც ყბის ზრდის ხასიათის განსაზღვრისათვის, ასევე, მკურნალობის გეგმის შედგენისას და შედეგის პროგნოზისათვის ტელერენტგენოგრაფიაზე (ტრგ) ყბების ზრდის ტიპის განსაზღვრა ხდება ბაზალური კუთხის მიხედვით. აღსანიშნავია, რომ კვლევის რენტგენოლოგიური მეთოდი არ არის უვნებელი ორგანოზმისათვის.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ორტოპანტომოგრაფიაზე ყბის ძვლების ზრდის ტიპის განსაზღვრის ექსპრეს-მეთოდის შემუშავება ბაზალური კუთხის გათვალისწინებით.

ნატარდა 13-29 ასაკის ყბა-კბილთა სხვადასხვა ანომალიით 28 პაციენტის რენტგენოლოგიური გამოკვლევა და  $\angle B$  და  $\angle G$  შედარება მათი ტრგ-ზე და ორტოპანტომოგრაფიულ (ოპტგ) სურათზე.  $\angle B$  და  $\angle G$  კუთხეების მაჩვენებლების შედარებამ ტრგ-ზე და ოპტგ-ზე სარწმუნო სხვაობა არ გამოავლინა. აქედან გამომდინარე, ავტორებმა შეიმუშავეს ოპტგ-ზე ყბის ძვლების ზრდის ტიპის განსაზღვრის ექსპრეს-მეთოდი, რაც გულისხმობს ქვედა ყბის კუთხისა და ბაზალური კუთხის ორივე მხარეს ერთდროულად განსაზღვრას. ეს საშუალებას აძლევს ექიმ ორტოდონტს დაადგინოს ყბის ძვლების ზრდის ტიპი, რის მიხედვითაც განსაზღვრავს ყბების მორფოლოგიურ აგებულებას და ადგენს პათოლოგიის ტიპს (ასეთის არსებობის შემთხვევაში), რაც ხელს უწყობს მკურნალობის სწორად დაგეგმვას. აღნიშნული მეთოდი ამარტივებს პაციენტის გამოკვლევას, ზოგავს დროს და ფინანსებს. ამგვარად, ოპტგ-ზე ყბის ძვლების ზრდის ტიპის დადგენისა და ამის მიხედვით ყბების მორფოლოგიური აგებულების განსაზღვრის ექსპრეს-მეთოდი მნიშვნელოვანია, წარმოადგენს გარკვეულ სიახლეს. ორთოდონტული პაციენტების კვლევის პრაქტიკაში ავტორები მიზანშეწონილად თვლიან მეთოდის დანერგვას.

## DISTRIBUTION OF CARIOUS AND NON-CARIOUS CERVICAL LESIONS AND GINGIVAL RECESSION AT AGE RELATED ASPECTS

Mamaladze M., Khutsishvili L., Zarkua E.

*Tbilisi State Medical University; Dental Clinic and Training and Research Center “UniDent”;  
Dental Clinic “Dens”, Tbilisi, Georgia*

It should be emphasized that throughout life human teeth are exposed to considerable deformations in cervical anatomical areas. This factor has been conditioned by the fact, that at chewing act, micro- and macro-traumas, vertical, horizontal and oblique tooth surface-applied forces cause the crown to move in different directions. This type of tooth crown excursion is resisted by the root, securely fixed in the jaw bone. As a result, a resistance, developed between relatively dynamic and static parts of the tooth, causes weakening, deformation and injury of their merging border - dental neck. If this process is accompanied by accumulation of cariogenic factors, Class V caries disease or dental neck non-cariou injuries (erosion, abrasion and abfraction) will be developed [4,18]. Non-cariou injuries of dental hard tissues (especially the neck) have always been a subject of discussion. Even the definition of each has been considered. Abrasion is the injury developed as the results of friction between a tooth and exogenous agents. If teeth are worn on their occlusal surfaces this wear is termed masticatory abrasion. This process can also occur even on buccal or lingual surfaces and its intensity depends on food “vector” and movement of lips, tongue and cheeks during mastication [8,11,19,25,28].

It should be emphasized that even some of the components of human healthy diet due to their excessive consumption cause abrasive injury, for example: raisins, nuts, bran bread, fresh-squeezed juices and so on. Abrasion can also occur as a result of overzealous tooth brushing, improper use of dental floss, or detrimental oral habits [7]. In odontology, the term erosion is also used to define some non-cariou defects of the teeth. Erosion is the injury of dental hard tissues by chemical action not involving cariogenic bacteria. Erosion, as defined by the ASTM (American Society for Testing and Materials), is “the progressive loss of a material from solid surfaces caused by impact of multi component fluid or solid particles on these surfaces [1,25]. Therefore, this terminology should be avoided in dentistry.

In dental literature the term erosion is the more appropriate term to “corrosion” and the last represents tooth surface injury caused by chemical or electrochemical influence. Corrosion affects both metals and non-metal surfaces equally. There are both endogenous and exogenous sources of corrosion. Among the en-

dogenous factors bulimia or gastro esophageal reflux (GERD) [4,31] might be distinguished. This process is accompanied by thinning of the enamel and increasing its transparency. The process damages vestibular, oral and occlusal surfaces of the teeth. The shape of injured area is “Cupped”.

Corrosion and erosion can be also caused by food products those with a low pH (<5.5) (citrus fruits, different kinds of fruit juices, drinks containing carbon dioxide, candies/lollipops, etc.). This level of acid-base (acid-alkali) balance causing demineralization results in damage of tooth hard tissues [6]. Abfraction is considered as another non-cariou injury. Abfraction develops as a result of cyclic, nonaxial tooth loading that leads to stress concentration in the cervical region of teeth [6,10,11,17,21,25,29]. Some researchers have investigated the biomechanics of abfraction lesions. It was found that stresses were concentrated at the CEJ in both, axial and lateral loading conditions [1]. The mentioned stress in its side directly or indirectly contributes to the injury of cervical tooth tissues.

A study conducted by J.D. Bader [3] provided an evidence of multifactorial etiology of disease-lesions developed in tooth cervical area (5, 4, axali-6). Diet, teeth brushing technique, occlusal mechanisms and others may act independently causing lesions in this region, however, there are opinions, according to which a combination of several factors are considered as reason for development of teeth cervical lesions [2,5,7,12,14,17,25]. Multifactorial etiology and problematic localization complicates selection of methods and tools for treatment of Class V carious or non-cariou cervical lesions (NCL). Clinicians often point to the unsatisfactory long-term restoration effects of tooth cervical area. The problem is associated with progressive degradation of adhesive surfaces and marginal defects formed as a result [9,24-25]. It is estimated that incidence of cervical area failed restorations was higher than that of occlusal ones. According to S.D. Heintze, A. Cavalleri [13], degradation (hydrolysis) of dentin hybrid layer was considered as the reason of failed restoration, while disappointing clinical results were explained with composite-dentin weak binding caused by improper depth of the hybrid layer. Revealing causes of the failure, elaborating measures for their elimination and application of adequate filling materials still remains a constant issue for the judgment.

When it comes to the latter issue, the parameters of dental materials, provided for successful restoration of the tooth cervical area, should be taken into account:

- Elastic module of artificial material should ensure the restoration flexibility, which in turn will maintain relaxation of loading-caused tension [16,23].
- Chemico-physical and mechanical properties of adherent (adhesive) surfaces [9,23].
- Flexibility, durability and resistance of the restoration materials to erosion-inducing factors [20].

Analysis of failure-causing factors of the dental restorations in the cervical area was performed by I Ichim [16]. The author studied the durability of dental restorations and the cases of filling loss, where abfraction defects were restored using ionomer cement. According to the author, failed clinical results were explained as an occlusal stress [23].

At analyzing the clinical results, opinions and evidence provided by investigators have been identifying the problems associated with artificial materials, fillers and adhesives on the one hand, but on the other hand, considering the features of personal dental tissues [26]. In fact, the peculiarities of composite materials have an influence on the quality of dental restorations, bringing the manufacturer companies and/or the corporations to face serious challenges.

But, the condition and functioning of restoration material, so-called receiver substances, enamel, dentin, cement, dental pulp and periodontal status should be considered. The factors, generally related to human oral cavity and the organism as a whole, are of great importance. As it is known, cervical area of the tooth occupies a small part of the tooth surface. Despite that no direct forces are applied on this line, it was proved that, tooth cervical region is “damaged” by mechanic influence.

The concentration of occlusal (chewing) forces at cervical area of the tooth causes development of indirect, oblique stress that leads to damage to the cervical region, provokes diseases, deformation of restorations and loss of fillings [16,23]. It should also be noted that fundamentally different adjacent to dentin tissues: enamel, dentin and cementum, are tightly located at the cervical region of the tooth. Each of them has individual composition and structure. For example, cervical enamel is thinner than the other regions of the tooth crown. Its dentine tissue connection is not strong as well. Probably this may explain the mechanism of Class 5 caries defects: thin, slightly anchored enamel, easily accessible for caries bacteria. On the other hand, prismatic, unequal structured, acid-resistant enamel layer, adjusting to cervical, sclerotic, less-tubular dentin is registered in the cervical area of the tooth. Presumably, the caries-resistant tissues are “responsible” for high rate of non-carious lesions at the cervical area of the tooth in comparison with the caries lesions of bacterial genesis. Among the reasons of cervical lesions and caries development in this area, poor

oral hygiene and consumption of abundant carbohydrate food should be emphasized. Orthodontic devices also play a special role, which in turn (generally around the braces) create caries-risk environment. Xerostomia and gingival recession can provoke diseases of the cervical region of the tooth. Dry mouth (in its side leading to weakening of nonspecific protection factors of oral cavity) occurs as a side effect of more than 400 types of medications (antidepressants, analgesics, tranquilizers, antihistamines, antihypertensives, chemotherapy agents and etc.) [15]. The above-mentioned issues and problems made both researchers and dental practitioners to face the big challenges.

One thing is identification of the factors causing cervical lesions and the other elimination and rehabilitation of damaged tissues. Cervical diseases require providing relevant/timely treatment and elaboration of reasonable scheme for disease management and the timely identification of this problem is first step towards improvement. The detailed and complete medical history of the patient and the necessary clinical examinations allow early detection of disease. Detecting and differentiation of the diseases in tooth cervical area is not easy, for example, erosion is characterized by scarce clinic and polymorphism of morphological elements [25].

At the first stage, the patients often do not reveal hypersensitivity or aesthetic discomfort. Damage runs asymptotically. Local hypersensitivity and pain developed in the damaged teeth indicate to the progression of pathologic process leading to significant changing of treatment tactics. The initial step in the treatment of cervical lesions is the avoidance of causative or precipitating factors/procatarxis.

The etiology of multifactorial disease is to attack disease on multiple “fronts”. It is necessary to regulate teeth cleaning, to choose appropriate methods and to reveal some harmful habits. The life style and some concomitant diseases (bulimia, gastroesophageal reflux) are of great importance to be considered.

The treatment scheme also includes providing recommendations related to the reasonability of consultations by specialists of different profiles [25]. Registration of patient’s occlusion is considered as an issue of special importance [22,25]. In case of incorrect occlusion it is necessary to resolve the problem: correction of tubercle slopes, liquidation of intense and early contacts and so on.

It should be noted that bottoming in pathology essence requires careful observation and proper experience. Correction of malocclusion should be provided after making correct diagnosis and only when it is strongly recommended (actually, in case of abfraction defects, correction of malocclusion is virtually inevitable). Unfortunately, in practice, teeth restorations are frequently planned by clinicians without consideration etiologic factors. Some doctors choose

the strategy - “wait and observe”, while others prefer early intervention [22,25,30]. All is due to the deficiency in the acting guidelines where should be provided the detailed steps for management and monitoring of cervical lesions and diseases, the list of accompanying diseases, complex strategy of target measures aimed at elimination of the diseases, possible risks and preventive measures.

According to the above-mentioned, the risk for development of complications after restoration of Class 5 defects is significantly higher.

Among the complications following should be highlighted: low durability in cervical restorations, high rates of fixation losses, marginal permeability and high risk of the complications developed due to the secondary caries. Most of these problems are caused by improper and low control of relative humidity [24,25].

The issue is complicated also by cervical tissues of different structure and composition as well as the ability of improper anchoring/adjustment of the filling masses to them.

The current study focuses on the solution of this and other related issues and aims at differentiating carious and/or non-carious diseases developed in Class 5 region, and detecting the distribution rate at the age aspects.

**Material and methods.** The study was conducted at the Dental Clinic and Educational-Research Center

“Unident” LTD and Dental Clinic “Dens”. In the study were involved and observed 256 patients. All the patients underwent a routine dental examination, but rentgenovisography and CT were performed on necessity. For gathering the detailed medical history and integrated study of Class 5 defects, the special questionnaire/survey, providing detailed information on each patient, was developed.

The patients were divided into 3 age groups: 16-30 of ages (77 patients, I study group), 30-50 of ages (97 patients, II study group) and 50-70 of ages (82, III study group), respectively. We examined 5802 teeth.

The subject of our interest was identification of intact and damaged teeth (affected with caries and non-carious diseases) in the above-mentioned contingent. The attention was directed to the following clinical conditions:

- Caries, class 5 (independent);
- Non-carious diseases (erosion, abrasion, abfraction);
- Gingival recession and root exposition.
  1. Uninjured cervical area.
  2. Caries of cervical region:
    - Gingival recession and root exposition of the teeth covered with artificial crowns.
      1. Uninjured cervical area.
      2. Caries of cervical region:
        - Class 5 caries combination with other classes (1, 2, 3, 4, 6);
        - Class: 1, 2, 3, 4, 6 independent and combined caries;
        - Intact teeth.

Table. Distribution of dental independent and combined lesions and diseases, developed in Class 5 cervical region at age-related aspects

N	Types of the Diseases	16-30		30-50		50-70	
		n <sub>1</sub> <sup>I</sup> 77		n <sub>1</sub> <sup>II</sup> 97		n <sub>1</sub> <sup>III</sup> 82	
		n <sub>2</sub> <sup>I</sup> 1875		n <sub>2</sub> <sup>II</sup> 2335		n <sub>2</sub> <sup>III</sup> 1592	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
1	Class 5 caries (independent)	81	4,3	96	4,1	59	3,7
2	Class 5 caries combination with the classes: 1, 2, 3, 4, 6	44	2,3	92	3,9	77	4,8
3	Class: 1, 2, 3, 4, 6 independent and combined caries	782	41,7	616	26,4	410	25,8
4	Non-carious diseases (erosion, abrasion, abfraction)	64	3,4	140	6,0	294	18,5
5	Gingival recession with tooth cervical exposition	54	2,9	191	8,2	333	20,9
a	Non-injured neck of the tooth	35	1,9/64,8	138	5,9/72,3	298	18,7/89,5
b	Root caries	19	1,01/35,2	53	2,3/27,7	35	2,2/10,5
6	Gingival recession of the tooth covered with artificial crown	11	0,6	221	9,5	163	10,2
a	Non-injured neck of the tooth	11	0,6/100	200	8,5/90,5	151	,5/92,6
b	Root caries	-	-	21	0,9/9,5	12	0,7/7,4
7	Intact teeth	839	44,7	979	41,9	256	16,1



**Results and their discussion.** The current study revealed the following: in the 16-30 age group (I study group) undamaged teeth were described only in 44.7% of cases, tooth damaged by caries - in 49.3%, and non-carious damage - in 3.4%, respectively.

In the II study group, the incidence of carious teeth was reduced by 11.7% in comparison with the I study group and amounted to 37.6%, respectively. The rate of non-carious lesions/injuries was slightly increased (6%). Actually, the number of intact teeth remained unchanged (41.9%)

In the III study group, intact teeth quantitative index significantly decreased and amounted to 16.1%. The incidence of dental caries lesions was significantly low compared with the I study group - 49.3%, II-37.2%), but almost no difference was revealed in comparison with the II study group (37.6%).

Analyzing the results, obtained during the study process, showed that even cervical exposures differed between the study groups (the teeth both with covered and uncovered artificial crowns).

According to the study results, in 16-30 age group a marginal gingival recession was described only in 54 cases (2.9%) of the teeth without artificial crowns. In 30-50 age group, this rate increased almost 2.5-fold and amounted to 8.2%. The maximum rate of gingival recession - 20.9% was fixed in III study group.

A similar trend was observed at describing the clinical situations of those, related to gingival recession developed in the area of tooth with orthopedic constructions. For example, in the I study group the cervical exposure was described in 0.6%, in the III study group this index was 10.25% but the II study group took an intermediate position (9.5%).

At clinical examination of exposed tooth cervical area, caused by gingival recession, the incidence of caries development in this region has been studied. According to the study results, no root caries was revealed in the teeth without orthopedic constructions, if calculate for the total number of teeth ( $n_2^I, n_2^{II}, n_2^{III}$ ) almost equal quantities were fixed for all groups.

Respectively, 1.01% (I group), 2.3% (II), and 2.2% (III group), but studying the incidence of dental cervical caries in the teeth with gingival recession, it appeared that from examined 54 teeth caries root was recorded only in 19 (35.2%), this index was slightly lower in the III study group, 35 from 333 - (10.5%), while the II study group took an intermediate position (27.7%).

As for the cases of gingival recession developed around the teeth with artificial crowns, it should be noted that no carious complications have been revealed in the I study group.

In the II study group from 221 teeth with artificial crowns, root caries was recorded in 21 (9.5%) and in the III study group from 163 - 12 were recorded (7.4%), respectively.

The obtained findings provide a basis for further consideration and discussion. In the future, the independent study will be focused on revealing not only carious but non-carious defects and detecting their incidence rate. At this stage of the study could be done to the following conclusions:

1. Tooth carvical (Class 5) carious disease most often was revealed in 30-50 age group (202 cases), which is 1.8-fold higher than the same index in the I study group (144) and 1.4-fold higher in the III study group (183), respectively;
2. The highest rate of tooth cervical non-carious lesions (erosion, abrasion, abfraction) was recorded in examined 50-70 age group (294 cases), which was 4.6 -fold higher than in the I study group (64) and 2.1 -fold higher in II study group (140), respectively;
3. The lowest incidence of gingival recession was in the I study group (65 cases), which is 6.3 -fold lower than in the II study group (412) and 7.5-fold lower than - the III group (493).

## REFERENCES

1. American Society for Testing and Materials, Committee on Standards. Designation G 40-02: Terminology Relating to Wear and Erosion, American Society for Testing and Materials. Philadelphia, Pa, USA: 2002.
2. Aschcroft AT, Joiner A. Tooth cleaning and tooth wear: a review. *J Engineering Tribology* 2010;224:539-549.
3. Bader JD, McLure F, Scurria MS, Shugars DA, Heymann HO. Case control study on noncarious cervical lesions. *Community Dent Oral Edidemol.* 1996; 24:286-91.
4. [Ballal S](#), [Seshadri S](#), [Nandini S](#), [Kandaswamy D](#). Department of Conservative Dentistry and Endodontics, Meenakshi Ammal Dental College and Hospital, Maduravoyal, Chennai. "Management of class V lesions based on the etiology".2007.
5. Barnes CM. Etiology of Noncarious Cervical Lesions. 2012.
6. [Brandini DA](#), [Trevisan CL](#), [Panzarini SR](#), [Pedrini D](#). Clinical evaluation of the association between noncarious cervical lesions and occlusal forces. 2012.
7. Durre S, Zubair A. Role of Brushing and Occlusal Forces in Non-Carious Cervical Lesions (NCCL). 2014.
8. Dzakovich JJ, Oslak RR. In vitro reproduction of non-carious cervical lesions. *Journal of Prosthetic Dentistry* 2008; 100(1): 1-10.
9. Gladys S, Van Meerbeek B, Lambrechts P, Vanherle G. Evaluation of esthetic parameters of resin-modified glass-ionomer materials and a polyacid-modified resin composite in Class V cervical lesions. *Quintessence Int.* 1999;30:607-614
10. Grenness MJ, Tyas MJ, Osborn JE. Mapping a non-carious cervical lesion using stereoinagery and dental casts incorporating optical texture. *Journal of Dentistry* 2009; 37(3); 191-197.

11. Grippo JO, Simring M, Schreiner S. Attrition, abrasion and abfraction revisited. *J Am Dent Assoc.* 2004;135(8):1109-1118.

12. Harpenau LA, Noble WH, Kao RT. Diagnosis and management of dental wear. *J Calif Dent Assoc.* 2011;39:225-231.

13. Heintze SD, Cavalleri A. Retention of restorations placed in noncarious cervical lesions after centric and eccentric occlusal loading in a chewing simulator - A pilot study. *J Adhes Dent* 2006; 8:169.

14. Hempton TJ, Ovadia R, McManama JC, Bonacci FJ. Addressing cervical class V lesions. *Dimensions of Dental Hygiene* 2010; 8(3):48-51.

15. Howard E. Strassler, DMD Cervical Caries—Treatment Options Based Upon Etiology of the Lesion Baltimore, Maryland; 2005.

16. Ichim I, Li Q, Loughran J, Swain MV, Kieser J. Restoration of non-carious cervical lesions. Part I. Modelling of restorative fracture. *Dent Mater.* 2007; 23:1553-1561.

17. Khan F, Young WG, Shahabi S, Daley TJ. Dental cervical lesions associated with occlusal erosion and attrition. *Australian Dental Journal* 1999; 44(3); 176-186.

18. Kuroe T, Itoh H, Caputo AA, Nakahara H. Potential for load induced cervical stress concentration as a function of periodontal support. *J Esthet Dent* 1999; 11:215-22.

19. Loomba K, Bains R, Bains VK, Loomba A. Proposal for clinical classification of multifactorial noncarious cervical lesions. (Article 4).2013.

20. Lowe RA. "Smart" Class V Preparation Design for Direct Composites. 2015.

21. Lussi A, Hellwig E, Ganss C, Jaeggi T. Dental erosion. *Operative Dentistry* 2009; 34(3): 251-262.

22. Michael JA, Townsend GC, Greenwood LF, Kaidonis JA. Abfraction: separating fact from fiction. *Australian Dental Journal* 2009; 54(1): 2-8.

23. Pecie R, Krejci I, García-Godoy F, Bortolotto T. Non-carious cervical lesions (NCCL) *American Journal Of Dentistry* 2011.

24. Perez CR. Alternative technique for class v resin composite restorations with minimum finishing/ polishing procedures. *Operative Dentistry* 2010; 35(3); 375-379.

25. Perez CR, Gonzalez MR, Prado NAS, Ferreira de Miranda MS, de Andrade Macedo M, Fernandes BMP. Restoration of noncarious cervical lesions: when, why and how. *Int J Dent.* 2012; 687-58.

26. Peumans M, De Munck J, Van Landuyt, Van Meerbeek B. Thirteen-year randomized controlled clinical trial of a two-step self-etch adhesive in non-carious cervical lesions. 2015.

27. Romeed SA, Malik R, Dunne SM. Stress analysis of occlusal forces in canine teeth and their role in the development of non-various cervical lesions:abfraction". 2012.

28. Sarode GS, Sarode SC. Abfraction: A review.2013.

29. Shetty SM, Shetty RG, Mattigatti S, Managoli NA, Rairam SG, Patil AM. No Carious Cervical Lesions: Ab-

fraction. *J Int Oral Health.* 2013.

30. Spreafico RC. Composite resin rehabilitation of eroded dentition in a bulimic patient: a case report. *The European Journal of Esthetic Dentistry* 2010; 5(1): 28-48.

31. Vidal CMP, Catelan A, Briso ALF, Santos PH. Direct Restorative Treatment of Dental Erosion Caused by Gastroesophageal Reflux Disease Associated with Bruxism: A Case Report. 2011.

## SUMMARY

### DISTRIBUTION OF CARIOUS AND NON-CARIOUS CERVICAL LESIONS AND GINGIVAL RE-CESSION AT AGE RELATED ASPECTS

**Mamaladze M., Khutsishvili L., Zarkua E.**

*Tbilisi State Medical University; Dental Clinic and Training and Research Center "UniDent"; Dental Clinic "Dens", Tbilisi, Georgia*

The current study aims at differentiating carious and/or non-carious diseases developed in Class 5 region and detecting the distribution rate at the age aspects.

The study was conducted at the Dental Clinic and Educational-Research Center "Unident" LTD and Dental Clinic "Dens". 256 patients were involved in the study. All patients underwent a routine dental examination, while rentgenovisography and CT were performed in case of need. For gathering the detailed medical history and integrated study of Class 5 defects, a special questionnaire/survey, providing detailed information on each patient, was developed. The conducted study revealed the following: The patients were divided into 3 age groups: 16-30 of ages (77 patients, I study group), 30-50 of ages (97 patients, II study group) and 50-70 of ages (82, III study group), respectively. In total 5802 teeth were examined. The subject of our interest was identification of intact and damaged teeth (affected with caries and non-carious diseases) in the above-mentioned contingent. It was found that carious disease of cervical zone of tooth (Class 5) most often was revealed in 30-50 age group (202 cases), which is 1.8-fold higher than the same index in the I study group (144) and 1.4-fold higher in the III study group (183), respectively; The highest rate of non-carious lesions (erosion, abrasion, abfraction) of dental neck was recorded in examined 50-70 age group (294 cases), which was 4.6-fold higher than in the I study group (64) and 2.1-fold higher in II study group (140), respectively; The lowest incidence of gingival recession was in the I study group (65 cases), which is 6.3-fold lower than in the II study group (412) and 7.5-fold lower than – the III group (493).

**Keywords:** carious and/or non-carious diseases.

## РЕЗЮМЕ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КАРИОЗНЫХ И НЕКАРИОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ ЗУБА И ДЕСНЕВОЙ РЕЦЕССИИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Мамаладзе М.Т., Хуцишвили Л.И., Заркуа Е.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Стоматологическая клиника и Учебно-научный центр «Unident», Стоматологическая клиника «Дэнс», Тбилиси, Грузия*

Целью исследования явилась дифференциация кариозных и некариозных поражений зубов, а также определение частоты заболеваний полости рта V класса согласно модифицированной классификации кариозных поражений по локализации (по Блеку) среди разных возрастных групп.

В стоматологической клинике и учебно-научном центре «Unident» и стоматологической клинике «Дэнс» исследованы 5802 зуба 256 пациентов. Всем пациентам проводили рутинные стоматологические обследования и рентгеновизиографию; при необходимости проводилась компьютерная томография. Пациенты разделены на три возрастные группы: I группа - от 16 до 30 лет (n=77), II группа - от 30 до 50 (n=97) и III группа - от 50 до 70 (n=82). Для сбора подробной истории болезни и комплексного изучения заболеваний полости рта 5 класса разработан специальный вопросник.

Исследование выявило, что кариозные заболевания 5 класса чаще наблюдались в возрасте от 30 до 50 лет (n=202), что в 1,8 раз выше, чем таковые у пациентов от 16 до 30 лет (n=144) и в 1,4 раза выше в возрасте от 50 до 70 лет (n=183); самое большое количество случаев некариозных повреждений (эрозия, абразия, абфракция) шейки зуба выявлено среди пациентов в возрасте от 50 до 70 лет (n=294), что в 4,6 раз выше, чем у пациентов в возрасте от 16 до 30 лет (n=64) и в 2,1 раз выше, чем в возрасте от 30 до 50 лет (n=140); наименьшее число атрофии десневого края наблюдалось у больных I группы (n=65), что в 6,3 раза меньше, чем во II группе (n=412) и 7,5 раз ниже, чем в III группе (n=493).

## რეზიუმე

კბილის ყელის კარიესული და არაკარიესული დაზიანებათა და ღრძილის რეცესიის გავრცელების სიხშირე ასაკობრივ ასპექტში

მ. მამალადე, ლ. ხუციშვილი, ე. ზარკუა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; სტომატოლოგიური კლინიკა და სასწავლო კვლევითი ცენტრი “UniDent”; სტომატოლოგიური კლინიკა “Dens”, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა V კლასის კარიესული და არაკარიესული დაავადებების დიფერენციაცია და მათი გავრცელების სიხშირის დადგენა ასაკობრივ ასპექტში.

კვლევა ჩატარდა სტომატოლოგიურ კლინიკა და სასწავლო კვლევით ცენტრ “UniDent”-სა და სტომატოლოგიურ კლინიკა “Dens”-ში. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 256 პაციენტი. თითოეულ მათგანს უტარდებოდა რუტინული სტომატოლოგიური დათვალიერება, საჭიროებისამებრ კი რენტგენოვიზიოგრაფია და კომპიუტერული ტომოგრაფია. დეტალური ანალიზის შესრულებად და კლასი 5 დეფექტების ინტეგრირებული კვლევისთვის შედგენილი იყო სპეციალური კითხვარი, რომელიც ამომწურავ ინფორმაციას იძლეოდა თითოეულ პაციენტზე. პაციენტები დაყოფილი იყო 3 ასაკობრივ ჯგუფად: 16-30 წლამდე (77 პაციენტი, I საკვლევი ჯგუფი), 30-50 წლამდე (97 პაციენტი, II საკვლევი ჯგუფი) და 50-70 წლამდე (82 პაციენტი, III საკვლევი ჯგუფი). გამოკვლეულია 5802 კბილი.

ჩატარებული კვლევის შედეგად გამოვლინდა:

1. კბილის ყელის კარიესული დაავადების ხშირი შემთხვევები 30-50 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში (n=202), რაც 1,8-ჯერ აღემატება იგივე მანვენებელს I საკვლევი ჯგუფში (n=144) და 1,4-ჯერ III საკვლევი ჯგუფში (n=183).
2. კბილის ცერვიკალური უბნის არაკარიესული დაზიანების (ეროზია, აბრაცია, აბფრაქცია) შემთხვევათა მაღალი მანვენებელი (n=294) 50-70 წლის ასაკის გამოკვლეულ პირთა შორის, 4,6-ჯერ მეტი ვიდრე I საკვლევი ჯგუფში (n=64) და 2,1-ჯერ მეტი ვიდრე II ჯგუფში (n=140).
3. ღრძილის დაბალი რეცესიის შემთხვევები I საკვლევი ჯგუფში (n=65), რაც 6,3-ჯერ ჩამორჩებოდა II ჯგუფის (n=412) და 7,5 ჯერ III საკვლევი ჯგუფის მანვენებელს (n=493).

## CORRELATION OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION WITH DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kozyrieva T., Kolesnikova E., Shut I.

SI "The National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The Helicobacter pylori infection (HP) is one of the most common infections in the world; over 60% of the world population is infected with this microorganism. In the last 20 years a large number of studies has been carried out showing that HP infection is not only the cause of gastro-duodenal pathology but also can be associated with damage to other organs and systems, in particular, the impact of this microorganism in the development and course of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (DM-2) is discussed [1, 7]. CHD and DM-2 - a group of diseases associated with the formation of cardiovascular events, resulting in serious complications and an increase in the number of deaths. There is a variety of assumptions about the participation of HP infection in the increased risk of cardiovascular events and DM-2 [7]. It has been found that in patients with unstable course of coronary heart disease the development of recurrent coronary events associated with the increase of HP contamination degree of mucosa of antrum. HP atherogenic effects are determined by long-term current production of circulating inflammatory mediators, by change in the lipids composition and lymphocyte activation, which can interact with the endothelium and atherosclerotic plaques in the systemic circulation [4]. There is evidence that HP chronic infection, acquired in youth, increases the risk of coronary heart disease and the risk of development of CHD complications against the background of HP infection is increased by several times independently of other trigger factors. It is shown that an increase of incidence of HP infection is 1.3 times more often in people with DM-2 than in those without it. HP infection, activating, both local and systemic inflammatory response may be considered as a possible additional factor of risk and unstable course of CHD and DM-2 [3]. The most common point of view is that the increased cardiovascular risk (CVR) in patients infected with HP, is associated with increased fibrinogen, homocysteine, reduced HDL cholesterol, and possible crossed immunological reactions to human proteins and bacteria. In its turn, CVR can be implemented by changing the concentration of adiponectin, a key secretory adipocyte with anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties in conditions of insulin resistance (IR) mediated through its receptor [8].

It is assumed that CVR factors, which are more common in patients with HP, compared with its absence, can be caused by genetic predisposition in CHD patients combined with DM-2. The study of single nucleotide polymorphism of adiponectin receptor ADIPOR2 gene, located on chromosome

12p13.33, is most often associated with IR, although not at all studies [2,5,6]. At the same time, the role of genetic variants ADIPOR2 and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus continues to be discussed.

The contradictory nature of existing studies of HP infection interrelation with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus, brings the need to search for the factors, which would contribute or prevent the development of cardiovascular events in patients with coronary heart disease combined with DM-2, with the participation of HP infection, for maximal optimization of treatment and preventive measures in these patients.

In this context, the aim of the study is investigation of influence of HP infection on formation of cardiovascular risk in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus.

**Material and methods.** The object of study has been 60 people with verified coronary heart disease combined with type 2 diabetes mellitus, with/without evidence of HP infection, of average age 56.6±6.2 years, including 29 men and 31 women. Patients have been divided into 2 groups: I- group - HP-seropositive patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes mellitus (n=28), II group - HP-seronegative patients with symptoms of coronary heart disease combined with type 2 diabetes mellitus, (n=32).

48% of the studied patients with coronary heart disease in past have had direction for old myocardial infarction, the other 52% - had had a diagnosis confirmed by coronary angiography. 44% of patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus in past medical history have registered direction for passed peptic ulcer of duodenum. Cardiovascular risk factors in studied patients have included smoking (32%) and hypertension (56%).

An obligatory exclusion criterion has been emerging inflammatory processes, cancer, and III degree heart weakness. The experimental group has been represented by patients with DM-2 and HP-seronegative. The control group includes 20 healthy volunteers.

All patients have been divided according to the SCORE scale on groups of high and very high risk for development of cardiovascular complications.

Studies of this work have been carried out in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki. The study protocol has been approved by the Scientific Committee of Bioethics. All patients have given a written informed consent.

IgG antibody titers to HP by ELISA technique have been determined in all patients.

The levels of glucose, total cholesterol (TC), cholesterol of high density lipoprotein (HDL-C) and triglycerides (TG) (Cormay, Poland), in the fasted state, in blood serum by colorimetric enzymatic method to biochemical analyser "Humalyser-2000" (Human, Germany) have been studied to estimate the carbohydrate and lipid metabolism. The cholesterol content in the composition of low density lipoprotein (LDL) has been calculated according to the formula Friedewald W. T., considering the measurement parameter in mmol/L:  $LDL-C = TC - (HDL-C + TG / 2.22)$ .

The degree of compensation of carbohydrate metabolism has been determined by the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) (Human, Germany) in the venous blood with ion-exchange chromatography on a biochemical analyser. The concentration of adiponectin (Orgenium Laboratories, Finland), C-reactive protein (DRG International, Inc., USA), insulin (DRG Instruments GmbH, Germany), in the fasted state, in blood serum - enzyme immunoassay (EIA) to semiautomatic immunoenzymometric microplate analyser "ImmunoChem - 2100" (High Technology, Inc., USA)

Molecular and genetic testing of DNA has been performed by method of polymerase chain reaction (PCR). Genomic DNA has been separated from peripheral blood lymphocytes by standard protocol using reagents "DNA-sorb-B" ("AmpliSens", Russia) according to manufacturer's instructions. Determination of alleles of polymorphic region C33446T ADIPOR2 gene (rs1044471) has been performed by PCR with further analysis of restriction fragment length polymorphism on the amplifier "Tertsik" ("DNA Technology", Russia).

Identification of variable regions of DNA has been carried out using a commercial reagent kit "NeoGene ADIPOR" ("NEOGENE", Ukraine). The stage of amplification has been carried out in the ready-made mixture for PCR "NeoGene ADIPOR" with introduction of 50 ng of genomic DNA and 20 picomole of each pair of specific primers. The amplification and temperature conditions had replied the manufacturer's instructions for the reagents kit "NeoGene ADIPOR". For restriction analysis (RFLP) while investigating of polymorphic variant C33446T ADIPOR2 gene 2.5 activity units/test restriction Hin1III ("Thermo Fisher Scientific", USA) has been used. Hydrolysis of amplicates with relevant restriction enzyme has lasted for 3 hours at a temperature of 37 °C.

Detection of amplification products and restriction has been performed by electrophoresis in 2.5% agarose gel ("Helikon", Russia), prepared on 0.5xTAE (50 mM Tris-acetate and 2 mM EDTA, pH 8.0) and stained with ethidium bromide in a concentration 0.5 µg/ml ("BioChemica", Germany). Visualization of DNA fragments has been performed with: ultraviolet source ("ECX-15.M", France) with a wavelength of 312 nm, the video system "GEL IMAGER 2" ("Bioklon" Research and Production Company, Russia) and "GEL EXPLORER" software. As the DNA molecular weight marker has been using pUC19 / MspI ("Sib Enzyme", Russia).

Genotypes have been identified by the length of DNA fragments (base pairs - bp) which have been derived from restriction: homozygote by normal allele CC - 88 bp. + 25 bp. + 11 bp., heterozygote CT - 113 bp. + 88 bp. + 25 bp. + 11 bp., homozygous by mutant allele TT - 113 bp. + 11 bp.

Packaged program of general-purpose data processing software Statistica for Windows version 6.0 has been used for statistical data processing. In the first stage of the calculation, descriptive statistics for the quantitatively measured indicators has been obtained. These characteristics areas follows: the median and the mean value as the measure of position; standard deviation and quartiles as a measure of dispersion; minimum and maximum value as a measure of the sampling range. Analysis Kruskal-Wallis test and the median test has been used to investigate the influence of the independent variable on the dependent non-parametric analogues of variance. Fisher's exact method has been used to determine differences between groups represented by alternative variation.

**Results and their discussion.** Comparative analysis of the content of the main metabolic parameters, which are associated with CVR, has shown that significant changes in the lipid profile, which have been characterized an increase of LDL-C and decrease of HDL-C in comparison with those in Group II ( $p=0.001$ ) have been observed in patients of group I. These changes are proatherogenic, despite the lack of significant differences in compared groups in level TC (Table 1). Fasting plasma glucose, as a measure of compensation of carbohydrate metabolism in patients of group I has been significantly higher than in similar patients of group II ( $p=0.027$ ). Significant superiority of insulin levels in patients in group I compared to group II ( $p=0.001$ ) has drawn attention. The obtained data testify that the formation of metabolic changes in coronary heart disease patients in combination with DM-2 HP-seropositive occur at dyslipidaemia, hyperinsulinemia and dyslexia that exacerbate cardiovascular risk in these patients compared with HP-seronegative patients.

Given the significant contribution to the formation of cardio metabolic changes in hormones adipose tissue,

we have evaluated the content of the adiponectin level and C-reactive protein (CRP), which has demonstrated a significant decrease of adipocyte hormone in patients of group I and increasing CRP as a marker of immune inflammation compared with analogic indicators of patients II group ( $p=0.001$ ). It is fair to assume that the HP infection predisposes to the development of hormonal and metabolic changes in the form of hypoadiponectinemia, which in its turn creates the conditions for deterioration of compensation of carbohydrate and lipid pattern.

Studying the frequency of HP infection spread among genotype carriers of polymorphic rs1044471 marker ADIPOR2 gene in CHD patients combined with DM-2 has shown a dominant increase in the TT genotype frequency in seropositive patients with coronary heart disease (50% against 38.5%,  $\chi^2=7.71$ ,  $p=0.021$ ) compared with the comparison

group, which may be indicative of the contribution of HP infection in the progression of cardiovascular events in coronary heart disease patients.

The distribution of genotypes of polymorphic marker ADIPOR2 (rs1044471) shows no association of HP with CVR degree. Thus, the CC genotype has been evenly distributed among HP + patients of high and very high risk of CVR (41.67% and 50.0%, respectively). 8.3% of heterozygotes by ADIPOR2 rs1044471 had high CVR, 321.43% - very high. At the same time carriers of the TT genotype with the increasing degree of CVR has registered a decrease in frequency of its occurrence. The differences in the two compared groups of homo- and heterozygotes have been not significant ( $p=0.452$ , the criterion  $\chi^2=1.589$ ), Table 2. Similar tendencies have been observed in the group of HP-seronegative patients.

Table 1. Comparative characteristics of the content of metabolic markers, associated with CWR in the studied groups

Indicants	Group I CHD+ DM2 + HP+ n=28			Group II CHD+ DM2 + HP- n=32			Significance P
	M	±m	Me (Me25; Me75)	M	±m	Me (Me25; Me75)	
Adiponectin	7.40	1.24	7.32 (6.34; 8.23)	8.60	1.47	8.42 (7.36; 9.84)	0.001
CRP	12.32	2.36	12.28 (10.65; 14.48)	10.23	1.78	9.88 (8.77; 11.95)	0.001
HbA1	7.80	1.21	7.49 (6.81; 8.58)	7.20	1.30	7.01 (6.12; 8.17)	0.070
Insulin	16.85	3.02	16.58 (14.36; 19.50)	13.65	3.54	12.96 (10.40; 15.71)	0.001
Glucose	8.20	1.53	8.12 (6.68; 9.25)	7.20	1.83	6.79 (5.62; 8.37)	0.027
TC	6.21	0.82	6.16 (5.46; 6.92)	5.90	0.64	5.96 (5.55; 6.38)	0.114
TG	2.48	0.79	2.29 (1.93; 3.22)	2.15	0.64	2.07 (1.60; 2.48)	0.078
VLDL-C	1.12	0.37	1.04 (0.81; 1.47)	0.98	0.29	0.94 (0.73; 1.13)	0.100
LDL-C	4.24	0.47	4.27 (3.88; 4.57)	3.78	0.59	3.88 (3.52; 4.14)	0.001
HDL-C	0.84	0.20	0.84 (0.64; 1.04)	1.06	0.23	1.06 (0.87; 1.23)	0.001

Table 2. Comparative analysis of the distribution of genotypes of polymorphic marker rs1044471 ADIPOR2 gene depending on CVR

CVR degree	Genotypes of rs1044471 ADIPOR2 gene in I group (CHD + DM + HP+)		
	TT	CT	CC
High	50.00%	8.33%	41.67%
Very high	28.57%	21.43%	50.00%
High/very high	38.46%	15.38%	46.15%
$p=0.452$ , the criterion $\chi^2=1.589$			
CVR degree	Genotypes of rs1044471 ADIPOR2 gene in II group (CHD+DM+HP-)		
	TT	CC	TC
High	50.00%	25.00%	25.00%
Very high	33.33%	11.11%	55.56%
High/very high	38.46%	15.38%	46.15%
$p=0.466$ , the criterion $\chi^2=1.526$			

To identify the possible existing relationship between the polymorphic marker ADIPOR2 and metabolic disorders, which define CVR, we have assessed the values of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), depending on the genotype ADIPOR2 (rs1044471), the level of adiponectin both groups of patients.

The concentrations of adiponectin level in seropositive patients with CHD in association with DM-2 of carriers of different genotypes ADIPOR2 rs1044471 have been significantly different from each other. Low concentrations of adiponectin ( $p=0.001$ ), high levels of total cholesterol ( $p=0.02$ ), LDL ( $p=0.01$ ), HDL cholesterol ( $p=0.001$ ) characterizing the adverse metabolic profile have been reported in seropositive patients, mainly in the TT genotype carriers, underlying the conjugation with higher gradations of CVR. In addition, the combination of hypo-adiponectines with pro-atherogenic indices in TT genotype carriers is evidence, on the one hand, the role hypo-adiponectines in CVR development, and on the other – participation of HP infection in the mechanisms associated with the formation of cardiovascular events in coronary heart disease patients combined with DM-2.

The investigation results are consistent with data of Vafaeimanesh J. and co-authors which showed that in patients with DM-2 at high risk for coronary heart disease, the HP infection predisposes to vascular events, and therefore, the link between DM-2 and HP-infection have a particular importance as its presence can be the basis to discuss the treatment of HP infection in patients with DM-2 for reduce the risk of cardiovascular events in these patients [7].

These data confirm the impact of the metabolic phenotype, HP infection and genetic factors on the formation of CVR in CHD patients combined with DM-2. This is probably mediated by effects of adiponectin receptors, resulting in genetic variation in ADIPOR2 locus and affecting ADIPOR2 expression levels and/or its function.

### Findings

1. HP seropositive patients with CHD combined with DM-2 have proatherogenic lipid profile, more pronounced changes in fasting glucose indicators in the background of hyperinsulinemia compared with HP-seronegative patients.
2. Hypoadiponectinemia and increase the level of hsCRP can be regarded as factors of cardio metabolic risk in seropositive patients with coronary heart disease combined with DM-2.
3. The absence or presence of HP infection is not associated with increased cardiovascular risk in representatives of different genotypes of polymorphic marker rs1044471 ADIPOR2 gene.
4. HP-seropositive patients with CHD combined with DM-2, carriers of the TT genotype polymorphism rs1044471 ADIPOR2 gene, are a group of risk of formation of cardiovascular events.

5. HP infection plays an important role in the development of CVR in CHD patients combined with DM-2 of, the presence of which exacerbates the patient's cardio metabolic status.

### REFERENCES

1. Figura N., Franceschi F., Santucci A. et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2010; 15 (Suppl 1): 60-68.
2. Halvatsiotis I., Tsiotra P. C., Ikonomidis I. et al. Genetic variation in the adiponectin receptor 2 (ADIPOR2) gene is associated with coronary artery disease and increased ADIPOR2 expression in peripheral monocytes. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9: 10-21.
3. He C., Yang Z., Lu N. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4607-17.
4. Jackson L., Britton J., Lewis S.A. et al. A population-based epidemiologic study of Helicobacter pylori infection and its association with systemic inflammation. *Helicobacter* 2009; 14: 108-13.
5. Jafarzadeh A., Rezayati M.T., Nemati M. Helicobacter pylori seropositivity in patients with type 2 diabetes mellitus in South-East of Iran. *Acta Med Iran* 2013; 51: 892-896.
6. Polyzos S.A., Kountouras J., Papatheodorou A. et al. Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013; 62: 121-126.
7. Vafaeimanesh J., Hejazi S.F., Damanpak V. et al. Association of Helicobacter pylori infection with coronary artery disease: Is Helicobacter pylori a risk factor? *Sci. World. J.* 2014; 516354.
8. Vizzardi E., Bonadei I., Piovanelli B. et al. Helicobacter pylori and ischemic heart disease. *Panminerva Medica* 2011; 53(3):193-202.

### SUMMARY

#### CORRELATION OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION WITH DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN ASSOCIATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Kozyrieva T., Kolesnikova E., Shut I.**

*SI "The National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine*

Recent years have demonstrated the possible existence of association between infection Helicobacter pylori (HP), coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes mellitus (DM-2). The refinement of traditional and non-traditional factors of cardiovascular risk in patients with CHD in association with DM-2 of HP-seropositives currently important. In this regard, we have studied the influence

of HP infection on cardiovascular risk in patients with CHD and DM-2. 60 persons with CHD in association with DM-2 with/without HP have been examined. The results of own studies have shown that HP-seropositive patients with CHD in association with DM-2 have pro-atherogenic lipid pattern, significantly higher rates of glucose in fasting state, level of C-reactive protein against the background of hyperinsulinemia, hypo adiponectinemia compared with HP-seronegative patients. HP infection association with increasing cardiovascular risk, depending on the genotype of the polymorphic marker rs1044471 of ADIPOR2 gene have not been found. At the same time, HP-seropositive patients with TT genotype of the polymorphic gene ADIPOR2 rs1044471 constitute the risk group of cardiovascular events formation by main metabolic indicators. The received data suggest that HP infection is important in development of cardiovascular risk in patients with CHD in association with DM-2, the presence of which aggravates cardio metabolic status of the patient.

**Keywords:** infection of *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk, gene polymorphism ADIPOR2, type 2 diabetes mellitus.

## РЕЗЮМЕ

### СВЯЗЬ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* С РАЗВИТИЕМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Козырева Т.Е., Колесникова Е.В., Шуть И.В.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков, Украина

В последние годы продемонстрировано возможное существование ассоциации между инфекцией *Helicobacter pylori* (HP), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Актуальным является уточнение традиционных и нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в сочетании с СД-2, серопозитивных по HP. В связи с этим изучено влияние инфекции HP на формирование сердечно-сосудистого риска у больных ИБС и СД-2. Обследовано 60 больных ИБС в сочетании с СД-2 с/без HP, из них 29 мужчин и 31 женщина, средний возраст – 56,6±6,2 лет. Пациенты были распределены на 2 группы: I группа – HP-серопозитивные пациенты с ИБС в сочетании с СД-2 (n=28), II группа – HP-серонегативные больные ИБС и СД-2 (n=32).

Результаты проведенных исследований показали, что серопозитивные по HP пациенты с ИБС в сочетании с СД-2 имеют проатерогенный липидный профиль, достоверно более высокие показатели глюкозы натощак

и уровня С-реактивного белка на фоне гиперинсулинемии, гипoadипонектинемии в сравнении серонегативными по HP пациентами. Отсутствие или наличие HP-инфекции не связано с увеличением сердечно-сосудистого риска у носителей различных генотипов полиморфного маркера rs1044471 гена ADIPOR2.

По основным метаболическим показателям серопозитивные по HP носители TT генотипа полиморфного гена ADIPOR2 rs1044471 являются группой риска формирования сердечно-сосудистых событий. Полученные данные позволяют предположить, что в развитии сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в сочетании с СД-2 значимую роль играет инфекция HP, наличие которой усугубляет кардиометаболический статус пациента.

## რეზიუმე

*Helicobacter pylori*-ს როლი კარდიოვასკულარული რისკის განვითარებაში ავადმყოფებში გულის იშემიური დაავადებით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2-ით

ტ. კოზირევა, ე. კოლესნიკოვა, ი. შუტი

სახელმწიფო დაწესებულება “უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ლ. მალის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი”, ხარკოვი, უკრაინა

მიმდინარეობს ფართო მსჯელობა *Helicobacter pylori*-ს (HP) გულის იშემიური დაავადების (გიდ) და შაქრიანი დიაბეტით ტიპი 2-ის (შდ ტ2) ასოციაციურ თანაარსებობაზე. სადღეისოდ აქტუალურია კარდიოვასკულარული რისკის ტრადიციული და არატრადიციული ფაქტორების დაზუსტება გიდ-ით და თანმხლები შდ ტ2 ავადმყოფებში, რომლებიც სეროპოზიტიურები არიან HP მიმართ. აღნიშნულთან დაკავშირებით, შესწავლილია HP ინფექციის ზეგავლენა კარდიოვასკულარული რისკის ჩამოყალიბებაზე გიდ-ით და შდ ტ2 ავადმყოფებზე. გამოკვლეულია გიდ-ით და თანმხლები შდ ტ2 60 პაციენტი, მათ შორის 28 სეროპოზიტიული და 32 სერონეგატიული.

ჩატარებული კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ გიდ-ით და თანმხლები შდ ტ2 HP მიმართ სეროპოზიტიულ პაციენტებს, განსხვავებით სერონეგატიური პაციენტებისაგან, ახასიათებს პროატეროგენული ლიპიდური პროფილი, სარწმუნოდ მაღალი მანვენებლები როფორც გლუკოზის უზმოზე, ასევე C-რეაქტიული ცილის ჰიპერინსულინემიის ფონზე, ჰიპოადიპონექტინემია. ADIPOR2 გენის rs1044471 პოლიმორფული მარკერის სხვადასხვა გენოტიპის მატარებლებში HP ინფექციის არსებობა ან არარსებობა არ არის დაკა-



ვშირებული კარდიოვასკულარული რისკის ზრდასთან. ძირითადი მეტაბოლური მახვენებ-ლების მისედევით, HP მიმართ სეროპოზიტიული პაციენტები, რომლებიც ADIPOR2 rs1044471 პოლიმორფული გენის TT გენოტიპის მატარებლები არიან, წარმოადგენენ კარდიოვასკულარულ მოვლენათა ჩამოყალიბების რისკის ჯგუფს.

მიღებული მონაცემები საშუალებას იძლევა ვარაუდისა, რომ გიდ-ით და თანმხლები შდ ტ2 პაციენტებში კარდიოვასკულარული რისკის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს HP ინფექცია, რომლის არსებობა ამჟამებს პაციენტების მეტაბოლურ სტატუსს.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT HYPERTENSION

Kapustnik V., Istomina O.

*Kharkov National Medical University, Ukraine*

Comorbid conditions are an urgent problem in the clinic of internal diseases at the present stage [19]. The most common diseases in the structure of occupational pathology are chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and essential hypertension (EH). Both in Kharkov region, and in Ukraine, the highest percentage of disease is taken by pathology of the respiratory system - 35.0% and 42%, respectively, cardiovascular system diseases are the second - 12% in Kharkov region and 8% in Ukraine [5]. The combination of COPD with diseases of the cardiovascular system is an interdisciplinary problem as it causes increases in pathological changes, characteristic separately for each of these diseases and considerable social and economic damage as a result of defeat of the working-age population, which leads to both the deterioration of forecast of life and disability, and to early death [2]. According to WHO, both nosological entities are included in the list of ten leading causes of death in the world. Because of COPD 5.6% of people die, whereas the share of EH accounts 2% of the world mortality per a year [20]. According to forecasts of "Research Global Damage of Disease" in 2020 COPD will be the third leading cause of death in the world [16]. EH in average is common in COPD patients in 28% of cases [15].

At the present stage, along with oxidative stress, systemic inflammation, imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system, as a single unit in the pathological development of COPD with concomitant EH, particular interest is given to an early formation of endothelial dysfunction (ED) [8,11,17,18,13]. One of the causes of which is violation of the relaxation properties of the endothelium, which is related to metabolism of nitric oxide (NO), which is considered as a multifunctional transmitter in development of various pathological conditions [9,7]. Nitric oxide exerts its effect on the cardiovascular, respiratory, nervous, immune, muscle and other body systems [3,14,12]. Therefore, there remains question of study of dynamics of change of nitric

oxide exchange rates for the possibility of early diagnosis and prevention in patients with concomitant COPD and EH.

The aim of the work was to study the state of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant hypertension and without it and justification of diagnostic and prognostic indicators for assessing the severity of the disease.

**Material and methods.** According to the study design, there was examined 100 patients and 45 healthy controls, treated and examined at the Clinics of Scientific-Research Institute of Labor Hygiene and Occupational Diseases of Kharkiv National Medical University - clinical base of the department of internal and occupational diseases. All patients were divided into 3 groups: the first group included 55 patients (35 men and 20 women) who had been diagnosed with COPD with concomitant EH - the core group. The average age for this group was 57,6 years [46±68]. The comparison group consisted of 45 patients (34 men and 11 women) with isolated course of COPD. The average age for second group was 53,3 years [40±67]. The control group consisted of 45 healthy volunteers - 25 men and 20 women. The average age of third group was 54.5 years [39±65]. The study task included the detection in plasma of all three patients groups of final metabolite of nitric oxide – NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>, endothelial (eNOS) and inducible (iNOS) NO-sinitaz isoforms, S-nitrosothiol. The study of enzyme activity and NO-synthases number NO metabolites in blood serum was determined spectrophotometrically using the Griess reagent, flowing simultaneously with the nitrate to nitrite reduction in the presence of vanadium chloride. The extent of NO deponing was determined by studying the level of S-nitrosothiols by spectrophotometric method [6]. Statistical analysis of the results of experimental studies were carried out using a computer application package for the processing of statistical information Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., the

Table. Condition of NO-synthase in patients with concomitant COPD and EH and with an isolated COPD

Parameter	Principle group (COPD+EH) n=55	Comparison group (COPD) n=45	Control group n=45
NO <sub>2</sub> , μmmol/l	32.0 28,5±37,1 *p<0.001; **p<0,001	21.5 18,4±25.3 *p<0.001	15.0 13.4±18.3
NO <sub>3</sub> , μmmol/l	51.3 45.5±59.2 *p<0.001; **p<0,001	31.0 26.4±37.8 *p<0.001	21.7 17.5±24.9
S- nitrosothiol, mmol/l	0.99 0.89±1.2 *p<0.001; **p<0,001	0.54 0.40±0.71 *p<0.001	0.30 0.22±0.33
eNO- synthase, pmol/min•mg of protein	1.31 1.24±1.37 *p<0.001; **p<0,001	0.89 0.82±1.07 *p=0.059	0.62 0.50±0.74
iNO- synthase, pmol/min•mg of protein	1.2 1.05±1.29 *p<0.001; **p<0,001	0.63 0.57±0.80 *p<0.001	0.33 0.22±0.47

note: \* - reliability with respect to the control group;

\*\* - reliability with respect to the comparison group

USA). As a critical significance level there was accepted  $p < 0.05$  when testing the statistical hypotheses.

**Result and their discussion.** The findings in blood plasma of finite nitric oxide metabolites showed an increase in NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub> 236.4% to 213.3% in patients with comorbidity compared with the control group (Table). This makes it possible to judge the violation of local regulatory mechanisms of vascular endothelial dysfunction, which is the result of an intense operation of the endogenous vasodilator system, designed to compensate any regulation violations.

In a comparison group, represented by patients with isolated COPD, the activity of nitric oxide metabolites was also significantly increased – NO<sub>2</sub> to NO<sub>3</sub> 142.8% and 142% ( $p < 0,001$ ) with respect to the group of healthy individuals, which makes it possible to judge the violation of vascular endothelial functional activity through the increased production of NO markers in patients with COPD. The same tendency was also observed when comparing changes in indicators between the main group and the group of patients with isolated COPD NO<sub>2</sub> was increased by 148.4% and 165.4% on NO<sub>3</sub> ( $p < 0,001$ ), which may indicate a worsening of endothelial dysfunction in patients with concomitant hypertension. There was observed a significant increase of content of S-nitrosothiol in patients with adjacent pathology at 330% and in the group of patients with COPD by 180% compared with the control group, which may indicate the activation of free radical processes and development of damaging effect on vascular endothelial cells of free radicals. A significant increase of S-nitrosothiol to 183.3% and were identified in the study group regarding the comparison group, on the basis of which it can be concluded that the presence of EH leads to the aggravation of intracellular respiration and toxic cell damage.

Literary sources indicate that on the background of increasing of content of NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> in serum, S-nitrosothiols, there an amplified activity of endothelial and inducible NOS [4]. So the comparison group of patients with COPD without adjacent pathology, iNOS activity was 190.9% higher than in the control group and reached the maximum values in the principle group with comorbid disorders, which amounted to 363.6% relative to the control group was statistically significant ( $p < 0.001$ ) and 190.4% increased in the principle group relative to the comparison group. Thus, under conditions of switching of iNOS, excess level of nitrite-nitrate levels reflects the intensity of the synthesis of nitric oxide by inducible NO-synthase, which indicates the functional activity of endogenous stress and antioxidant defense mechanisms. Results of the study showed that in patients with isolated COPD the average value of eNOS activity was higher by 143,5% relative to the control group and was higher by 147,1% relative to the patients with isolated COPD. However, high error deviation of the average values does not allow to judge the reliability of the data which have a strong tendency to increase the indicator. eNOS activity in patients with adjacent pathology was higher by 211.2% than in the group of relatively healthy patients, which gives an indication of significant pressure of compensatory reactions of endothelium of vascular route to maintain vasodilatation effects that are associated with activation of the NO-synthase oxidative system. According to many authors [1,10], these processes are accompanied by increased free radical and peroxidation of lipids and proteins.

### Conclusions.

The results of the study of endothelial dysfunction showed dynamic change in blood serum content of nitrate, nitrite, S-nitrosothiols and activity of eNOS and iNOS both in the

principle group, and in the group of patients with isolated course of COPD, indicating pressure of compensatory vascular endothelial reaction, amplification of free radical and peroxidation of lipids and proteins.

Informative and prognostically significant indicator relatively severity of diseases for patients with concomitant COPD course with hypertension may be high levels of iNOS activity and the content of S-nitrosothiol, which makes it possible to judge the pressure of the functional activity of endogenous protective and antioxidant mechanisms.

Determine the nature of changes in the values of nitric oxide metabolism in isolated for COPD indicates the presence of endothelial dysfunction regardless of hypertension. **When hypertension severity endothelial dysfunction above. The findings suggest that the progression of endothelial dysfunction in comorbidity, which may lead to the current aggravation of diseases and vascular disorders in these patients.**

## REFERENCES

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Функция эндотелия: фокус на оксид азота. *Здоров'я України* 2012; 1(21): 50-51.
2. Вёрткин А.Л., Скотникова А.С., Губжокова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. *Журнал «Лечащий врач»* 2013; 9: 34-40.
3. Жуков В.И., Винник Ю.А., Баранников К.В., Моисеенко А.С., Зайцева О.В., Гордиенко Н.А. и соавт. Изучение состояния окислительной NO-синтазной системы у больных колоректальным раком. *Наука и инновации: материалы международной научно-практической конференции. Прага (Чехия), 07-15 октября: сборник научных трудов. Прага: 2012; 36-39.*
4. Жуков В.И., Маракушин Д.И., Наконечна О.А., Вишницкая И.А. Влияние детергентов на состояние окислительной по-синтазной системы в подостром эксперименте. *Український медичний альманах* 2013;16(1):133-135.
5. Кизим Н.А., Доровской А.В. Анализ и прогнозирование тенденций заболеваемости населения Украины и Харьковской области. *Проблеми економіки* 2010;3: 39-44.
6. Ковальова О.М., Демиденко Г.В., Горбач Т.В. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота. *Методичні рекомендації МОЗ України. Київ: 2007;8-14.*
7. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериги Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское образование* 2014;1:12-19.
8. Мельникова Ю. С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015;4: 659-665.
9. Ребров А.П., Кароли Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. *Клиническая медицина* 2004;8:8-14.
10. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Исаков И.Д., Исакова А.В., Каширина Е.П. Роль нитрооксидергической системы в регуляции окислительного стресса в печени у крыс с экспериментальным перитонитом. *Фундаментальные исследования* 2014;10 (4):724-731.
11. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г., Авдеев С.Н., Агеев Ф.Т., Визель А.А., Галявич А.С., Евдокимова А.Г., Жестков А.В., Илькович М.М., Карпов Ю.А., Маколкин В.И., Медведева И.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Овчаренко С.И., Сидорова Л.Д., Соколов Е.И., Трофимов В.И., Фархутдинов У.Р., Хаишева Л.А., Хамитов Р.Ф., Черняев А.Л. и соавт. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии* 2013;10 (1):5-34.
12. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357:593-615.
13. Barnes P.J., Drazen J., Rennard S.I., Thomson N.C. *Asthma and COPD second edition.* Elsevier Ltd. 2009;570-571.
14. Cannon R.O. III. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical Chemistry* 1998; 44(8):1809-1819.
15. Farsang C., Kiss I., Tykarski A., Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management* 2012; 13: No. 51. Available from: [http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2014/12/51\\_Newsletter-Treatment-of-Hypertension-in-Patients-With-Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease-COPD.pdf](http://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2014/12/51_Newsletter-Treatment-of-Hypertension-in-Patients-With-Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease-COPD.pdf).
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD* 2015;21.
17. Hunninghake D.B. «Cardiovascular Disease in Chronic Obstructive Pulmonary Disease», *Proceedings of the American Thoracic Society, Vol. 2, Symposium: Chronic obstructive pulmonary disease: a disorder of the cardiovascular and respiratory system* 2005;44-49.
18. van Eeden S.F., Hogg J.C. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000; 15(5):915-21.
19. van Manen J.G., Bindels P.J., IJzermans C.J., van der Zee J.S., Bottema B.J., Schadé E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-293.
20. World health organization. *The top 10 causes of death* 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.

## SUMMARY

### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT HYPERTENSION

Kapustnik V., Istomina O.

Kharkov National Medical University, Ukraine

In recent years, special attention is paid to comorbid conditions in the clinic of internal diseases. There actively explored the role of endothelial dysfunction as a single unit in the pathological formation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with hypertension. The study involved 145 patients who were carried out the final level of metabolites of nitric oxide (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>), S-nitrosothiols, endothelial and inducible NO-synthase. All patients were divided into 3 groups: the first group included 55 patients (35 men and 20 women) who had been diagnosed with COPD with concomitant hypertension - the core group. The average age for this group was 57,6 years (46±68). The comparison group consisted of 45 patients (34 men and 11 women) with isolated course of COPD. The average age for second group was 53,3 years (40±67). The control group consisted of 45 healthy volunteers - 25 men and 20 women. Results of the study of the endothelial dysfunction revealed dynamic change in serum nitrate, nitrite, S-nitrosothiols and activity of eNOS and iNOS as the group of patients with COPD with associated hypertension and the group of patients with isolated COPD. Informative and prognostic indicators relatively severity of diseases in patients with significant comorbidity may be considered high levels of iNOS and S-nitrosothiols, which indicates the voltage of the functional activity of endogenous antioxidant defense mechanisms in this cohort of persons. The findings suggest that the progression of endothelial dysfunction in comorbidity, which may lead to the current aggravation of diseases and vascular disorders in these patients.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, nitric oxide, endothelial dysfunction.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Капустник В.А., Истомина О.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В последнее время особое внимание уделяется коморбидным состояниям в клинике внутренних болезней.

Активно рассматривается роль эндотелиальной дисфункции в качестве единого патологического звена в формировании хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) с сопутствующей гипертонической болезнью. Обследовано 145 больных, у которых определялся уровень конечных метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>), S-нитрозотиола, эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз. Пациенты были распределены на 3 группы: I (основную) группу составили 55 больных (35 мужчин и 20 женщин) ХОЗЛ с сопутствующей гипертонической болезнью. Средний возраст больных составил 57,6 (46±68) лет. II группу (сравнения) составили 45 больных (34 мужчины и 11 женщин) с изолированным течением ХОЗЛ. Средний возраст больных - 53,3 (40±67) лет. Контрольную группу составили 45 здоровых волонтеров (25 мужчин и 20 женщин). Результаты исследования эндотелиальной дисфункции выявили динамическое изменение в сыворотке крови содержания нитратов, нитритов, S-нитрозотиола и активности eNOS и iNOS как у больных ХОЗЛ с сопутствующей ГБ, так и у больных с изолированным течением ХОЗЛ. Информативными и прогностически значимыми показателями степени тяжести заболевания у больных сочетанной патологией могут рассматриваться высокие уровни iNOS и S-нитрозотиола, свидетельствующие о напряжении функциональной активности эндогенных защитных и антиоксидантных механизмов у данной категории лиц. Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании эндотелиальной дисфункции при сочетанной патологии, что, по всей вероятности, усугубляет течение заболевания и сосудистых нарушений у данной категории больных.

## რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქცია ავადმყოფებში ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციით და თანმხლები პიპერტენზიული დაავადებით

ვ. კაპუსტნიკი, ო. ისტომინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ბოლო წლების განმავლობაში შინაგანი სნეულეზების კლინიკაში განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა კომორბიდულ დაავადებებს. აქტიურად განიხილება ენდოთელური დისფუნქციის, როგორც ერთიანი პათოლოგიური რგოლის, როლი ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების ფორმირებაში თანმხლები პიპერტონიული დაავადებით. გამოკვლეულია 145 პაციენტი, რომლებსაც განესაზღვრათ აზოტის ოქსიდის საბოლოო მეტაბოლიტების (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>), S-ნიტროზოტიოლის, ენდოთელური და ინდუციბელური NO-სინთაზას დონე. პაციენტები დაიყო 3 ჯგუფად: I (ძირითადი) ჯგუფი შეადგინა 55 პაციენტმა (35 მამაკაცი, 20 ქალი) ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული

და თანმხლები ჰიპერტონიული დაავადებით, საშუალო ასაკი - 57,6 (46±68) წელი. II (შედარების) ჯგუფი შეადგინა 45 პაციენტი (34 მამაკაცი, 11 ქალი) ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების იზოლირებული მიმდინარეობით, საშუალო ასაკი - 53,3 (40±67) წელი. III, საკონტროლო, ჯგუფი შეადგინა 45 ჯანმრთელმა მოხალისემ (25 მამაკაცი, 20 ქალი). ენდოთელური დისფუნქციის კვლევის შედეგებმა გამოავლინა ნიტრატების და ნიტრიტების დინამიური ცვლილებები სისხლის შრატში. ინფორმაციული და პროგნოზული

მნიშვნელობის მანვენებლებად შერწყმული პათოლოგიების მქონე ავადმყოფებში შეიძლება ჩათვალოს iNOS-ს და n S-ნიტროზოტიოლის მანვენებლების მაღალი დონე, რაც მოწმობს ამ კატეგორიის პირთა ენდოთელური ანტიოქსიდაციური მექანიზმების ფუნქციურ დაძაბულობას. მიღებული მონაცემები ცხადყოფს ენდოთელური დისფუნქციის პროგრესირებას შერწყმული პათოლოგიების დროს, რამაც შესაძლოა განაპირობოს დაავადების მიმდინარეობის და სისხლძარღვოვანი დარღვევების სიმძიმე ავადმყოფთა ამ კატეგორიაში.

---

## THE ROLE OF POLYMORPHISM - 634 G/C (rs 2010963) OF VEGF-A GENE IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION AND OBESITY IN PREMENOPAUSAL WOMEN

Iaresko M., Kolesnikova E.

SI "The National Institute of Therapy by L. T. Malaya of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Endothelial dysfunction (ED) is a major factor in the development of cardiovascular diseases including women. During the last decade, numerous studies were carried out studying the role of various polymorphic markers the expression of which leads to a worsening of the severity and progression of the most common diseases including hypertension and obesity [2,3].

One of the major endothelial factors stimulating angiogenesis is a vascular endothelial growth factor (VEGF) – the signal protein produced by the cells to stimulate angiogenesis and vasculogenesis. The most important role in the human body plays VEGF-A protein, which has the greatest influence on the development of new blood vessels and survival of immature blood vessels [3]. VEGF-A gene is located in the 6p21.3 chromosome and contains eight exons separated by seven introns. One of the possible mechanisms of increasing of the VEGF concentration in the patients' blood plasma with arterial hypertension (AH) may be a genetic predisposition to an increased VEGF synthesis. The most studied VEGF gene loci, which polymorphism is associated with endothelial dysfunction, are considered three gene polymorphisms of VEGF: -2578 (rs 699947), -1154 (rs 1570360) and -634 (rs2010963). The alleles -2578C, -1154G and -634C are associated with the high level of a VEGF expression. VEGF -627G effects on the transcription activity and increases the production of VEGF by peripheral blood mononuclear cells. VEGF genotype -634SS is associated with a higher serum VEGF concentration in healthy patients and with increased VEGF production by mononuclear cells, stimulated by lipopolysaccharides compared with CG and GG genotypes. In

AH patients with the GG genotype of the polymorphic marker - 634 G/C (rs2010963) the average concentration of VEGF in the plasma exceeds such in AH patients and with genotype GC [5].

VEGF-A gene is highly polymorphic, a number of mutations in its promoter region, including the -634 G/C and -2578 C/A, are able to effect on the level of VEGF expression. VEGF expression is induced during the pathological angiogenesis (myocardial and retinal ischemia, inflammation, atherosclerotic plaques and tumors) [8]. Studies by Xia Han, Lili Liu, Jiamin Niu (2014 y.) have shown that the polymorphic marker C allele -634 G/C and CT genotype of the polymorphic marker + 936 C/T are associated with the risk of a coronary heart disease (CHD). TCT, CCC and SPS haplotypes increase the risk of CHD. This suggested an involvement of the VEGF gene polymorphism in the development of CHD[7]. The study by Lacchini R., Rizzatti M., Gasparini S. (2014 y.) has shown the correlation of VEGF-A gene single nucleotide polymorphisms and with echocardiography parameters changes in AH patients. Carriers of the polymorphic marker allele C -634G/C (rs2010963) of VEGF gene had a significant decline of the left ventricular mass compared to the G allele carriers indicating to the connection of polymorphism VEGF with the remodeling of the heart [4].

A number of studies are carried out confirming the correlation of a VEGF concentration increase in blood, and the visceral fat accumulation, and abdominal obesity development. It is suggested that polymorphism -634 G/C of VEGF gene may be a risk factor for the development

of metabolic syndrome. Carriage of the CC genotype -634 G/C is associated with an increased risk of the metabolic syndrome development[1,6].

Taking into account the relevance of studying the role of genetic markers including the VEGF role in the AH development combined with obesity to improve the early diagnosis of vascular complications, the purpose of this study was the evaluation of the polymorphic marker -634 G/C (rs2010963) VEGF correlation with the AH formation combined with an obesity of perimenopausal women [6].

Research was carried out within R & D department of the complex reduction of chronic noninfectious diseases risk by SI “The National Institute of Therapy by L.T. Malaya of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, the state registration № 0113U001140

Purpose: to assess the correlation of polymorphic marker -634G/C (rs2010963) of the VEGF-A gene and formation of AH combined with obesity in premenopausal women.

**Material and methods.** Were examined 115 women with stage II of AH, grade 1-2 and obesity I-II gr., aged 45 to 60 years. All patients were divided into groups according to menopausal status: 45 women without menopause (premenopausal), and who were registered with irregular menstrual cycle for 3-11 months, and 50 menopausal women whose period is less than 3 years. The control group was consisted of 20 healthy perimenopausal women matched by age. The screening was included clinical examination, blood pressure definition (BP), anthropometric data: body mass index (BMI), waist, hips.

The AH diagnosis verification was performed according to the ECS recommendations, 2013. The VEGF concentration was determined by ELISA using a standard test system «VEGF-ELISA-Best» (Russia). The study of the allelic polymorphism -634 G/C (rs 2010963) VEGF-A gene was performed by polymerase chain reaction (PCR) with the electrophoretic pattern detection of result using reagents kits “SNP-Express” manufactured by JSK SPC “Litech” (RF), (Cat. № 01302-100, “Litech”, RF).

DNA extraction from whole blood was performed using a reagents kit for DNA extraction from clinical material “DNA-sorb-B” (AmpliSens, RF).

Statistical methods were used for the research results processing: primary descriptive statistics, ANOVA. Data evaluation was performed using the computer program “SPSS 19 for Windows”.

**Results and their discussion.** The study results were showed that in premenopausal and menopausal groups were dominated GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene (Fig. 1).

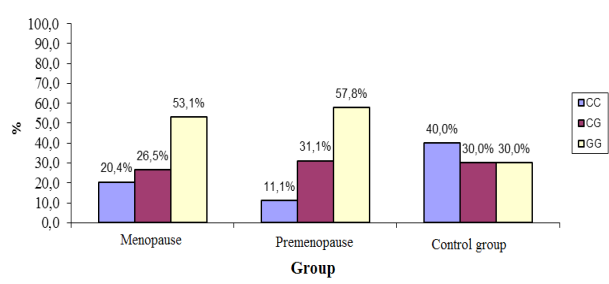


Fig. 1. The incidence degree of genotype polymorphisms -634 G/C of VEGF-A gene in groups.  $p < 0,05$

GG genotype was identified in 57.8% of subjects in the premenopausal group, CG genotype - 31.1%, CC genotype - 11.1% women. In the group of menopause patients the GG genotype was observed in 53.1%, CG genotype - 26.5%, CC genotype - 11.1% of subjects. However, by women with genotype CC 40% were dominated in the control group, GG genotype - 30%, genotype CG - 30% of all women.

Because of genotype 634 G/C of VEGF-A gene polymorphism carrier and the blood level VEGF concentrations comparison were found some special features.

Increased VEGF level were registered in 88.5% of women with GG genotype, 57,1% of patients - CG genotype and 60% - CC genotype (Fig. 2).

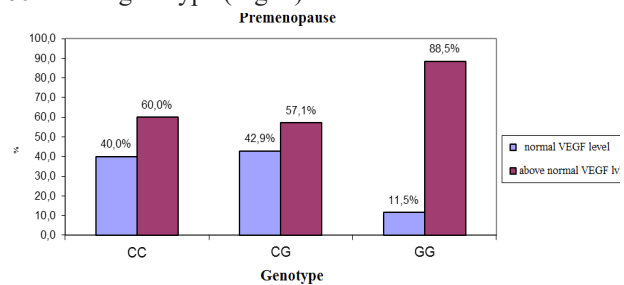


Fig. 2 The incidence degree of polymorphisms genotype -634 G/C of VEGF-A gene in the premenopausal group depending on the VEGF level.  $p < 0,05$

Otherwise, the increased VEGF level was found in the menopausal group, 92.3% of women with the GG genotype and 61.5% with the CG genotype. However, the normal VEGF level was determined among 70% of subjects with CC genotype (Fig. 3).

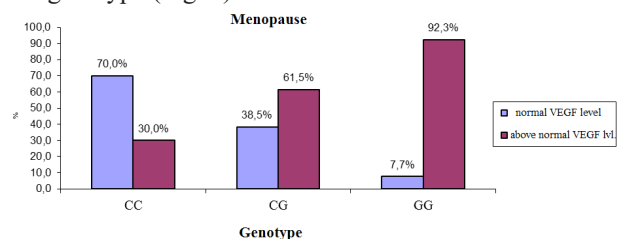


Fig. 3. The incidence degree of polymorphisms genotype -634 C/G of VEGF-A gene in the menopause group depending on the VEGF level,  $p < 0,05$

Table. Comparison of VEGF levels depending on the polymorphism genotype -634 C/G VEGF-A gene

Indicator	Genotype				
	GG	CG	P <sub>1-2</sub>	CC	P <sub>1-3, 2-3</sub>
VEGF	<b>Premenopause</b>		0,040	261,8[127,5; 268,8]	0,005; 0,156
	436,4[315,2; 772,8]	314,6[222,9; 449,4]			
	<b>Menopause</b>		0,003	226,9[197,9; 252,8]	0,001; 0,148
	535,2[290,5; 726,8]	252,4[217,0; 363,8]			

Comparison of VEGF levels of subjects with GG, CG and CC genotypes in different groups is given in Table.

In the premenopausal group the VEGF level was also significantly higher in women with the GG genotype comparing with the genotype CG ( $p=0,040$ ) and the genotype CC ( $p=0,005$ ), there were any significant differences among women with the CG and CC genotypes ( $p=0,156$ ). The VEGF level was significantly higher in the menopause group with the GG genotype comparing with the genotype CG ( $p=0,003$ ) and the genotype CC ( $p=0,001$ ). There were any significant differences of the VEGF level among women with the genotype CG and CC ( $p=0,148$ ). The VEGF level was significantly higher among women with the genotype GG comparing to the CC ( $p=0,010$ ); there were any significant differences among women with GG, CG ( $p=0,078$ ) and CG,CC ( $p=0,059$ ) genotypes.

These data suggest that allelic variants of VEGF-A gene, mostly due to homozygous carriers of GG polymorphism -634 G/C, can act as risk factors for hypertensive disease combined with obesity and play an independent role in the progression of comorbid diseases already at the premenopausal phase.

#### Conclusion:

1. It was found that the GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene is more common among women with hypertension and obesity in premenopause, than in the menopause group.
2. It was shown that the level of VEGF was significantly higher among premenopausal and menopausal women with the GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene compared with genotypes GC and CC patients ( $p < 0.05$ ).
3. The carriage of the GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene can be considered as an early marker of the cardiovascular risk development of hypertensive disease combined with an obesity among perimenopausal patients.

#### Prospects for further studies:

Further studies will be focused on the study of the VEGF role and its polymorphisms in the development of cardio-metabolic disorders among women with hypertension and obesity in a perimenopause.

#### REFERENCES

1. Kariz S., Grabar D., Krkovic M., Osredkar J., Petrovic D. Polymorphisms in the promoter region of the basic fibroblast growth factor gene are not associated with myocardial infarction in a slovene population with type 2 diabetes. *Journal of International Medical Research* 2009; 37(5):1596-1603.
2. Khoudary E.L. Simple Physical Performance Measures and Vascular Health in Late Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation. *Int. J. Cardiol.* 2015; 109 (1): 39-43.
3. Moreau K. L., Hildreth K. L., Meditz A. L. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (12): 4692-4700.
4. Lacchini R., Luizon M., Gasparini S. et al. Effect of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor on left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113(3): 491-496.
5. Robinson E.S., Khankin E.V., Karumanchi S.A. et al. Hypertension induced by VEGF signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin. Nephrol.* 2010; 30: 591-601.
6. Yang X., Deng Y., Gu H. et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type II diabetes. *Mol. Vis.* 2011; 17: 3088-3096.
7. Xia Han, Lili Liu, Jiamin Niu, Jun Yang, Zengtang Zhang, Zhiqiang Zhang Association between VEGF polymorphisms (936C/T, -460T/C and -634G/C) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. *Int. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8(1): 922-927.
8. Zhang J., Razavian M., Tavakoli S. et al. Molecular Imaging of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors in Graft Arteriosclerosis. *ATVBAHA.* 2012; 32(8): 1849-1852.

## SUMMARY

### THE ROLE OF POLYMORPHISM - 634 G/C (rs 2010963) OF VEGF-A GENE IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSION AND OBESITY IN PREMENOPAUSAL WOMEN

Iaresko M., Kolesnikova E.

SI "The National Institute of Therapy by L.T. Malaya of The National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The study of genetic dependency of developing cardiovascular diseases and factors of endothelial dysfunction in menopausal women is extremely important in today's world. The aim of the study was to assess the correlation of polymorphic marker -634G/C (rs2010963) of the VEGF-A gene and formation of AH combined with obesity in premenopausal women. The data of 115 women with stage II of AH, grade 1-2 and obesity I-II gr., aged 45 to 60 years. All patients were divided into groups according to menopausal status: 45 women without menopause (premenopausal), and who were registered with irregular menstrual cycle for 3-11 months, and 50 menopausal women whose period is less than 3 years. The control group was consisted of 20 healthy perimenopausal women matched by age. The VEGF concentration was determined by ELISA. The study of the allelic polymorphism -634 G/C (rs 2010963) VEGF-A gene was performed by polymerase chain reaction. It was found that the GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene is more common among women with hypertension and obesity in premenopause, than in the menopause group. It was shown that the level of VEGF was significantly higher among premenopausal and menopausal women with the GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene compared with genotypes GC and CC patients ( $p < 0.05$ ). The carriage of the GG genotype polymorphism -634 G/C (rs 2010963) of the VEGF-A gene can be considered as an early marker of the cardiovascular risk development of hypertensive disease combined with an obesity among perimenopausal patients.

**Keywords:** perimenopause, endothelial disfunction, vascular endothelial growth factor.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА - 634 G/C ГЕНА VEGF В РАЗВИТИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ОЖИРЕНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Ярьсько М.В., Колесникова Е.В.

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков Украина

Изучение генетической зависимости развития сердечно-сосудистых заболеваний и факторов эндотелиаль-

ной дисфункции у женщин в перименопаузе по сей день весьма актуально и требует углубленного изучения. Целью данного исследования явилось изучение частоты встречаемости генотипов полиморфизма -634 G/C гена васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у женщин, страдающих гипертонической болезнью и ожирением в перименопаузе. Проанализированы данные 115 женщин с гипертонической болезнью II стадии, 1-2 степени и ожирением I-II ст. в возрасте от 45 до 60 лет. В зависимости от менопаузального статуса женщины были распределены на группы: I группа - 45 женщин в пременопаузе, II группа - 50 женщин в менопаузе, период которой не превышал 3 года, и 20 практически здоровых женщин в пременопаузе, в качестве группы контроля. Концентрацию VEGF определяли методом иммуноферментного анализа. Исследование аллельного полиморфизма -634 G/C (rs 2010963) гена VEGF-A проводили методом полимеразной цепной реакции. Установлено, что генотип GG полиморфизма -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A чаще встречается у женщин с гипертонической болезнью и ожирением в пременопаузе, чем в группе с менопаузой. Выявлено, что уровень VEGF значительно выше у всех обследуемых женщин с генотипом GG полиморфизма -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A по сравнению с пациентами, носителями генотипов GC и CC ( $p < 0,05$ ). Исходя из результатов проведенного исследования, носительство генотипа GG полиморфизма -634 G/C (rs2010963) гена VEGF-A можно рассматривать как ранний маркер сердечно-сосудистого риска развития гипертонической болезни в сочетании с ожирением у женщин в перименопаузе.

## რეზიუმე

VEGF გენის -634G/C პოლიმორფული მარკერის როლი ჰიპერტონიული დაავადების და ჭარბი წონის განვითარებაში ქალებში პერიმენოპაუზის პერიოდში

მ. იარესკო, ე. კოლესნიკოვა

სდ, უკრაინის სამედიცინო მეცნიერებათა ნაციონალური აკადემიის ლ. ტ. მალაის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

ქალებში პერიმენოპაუზის პერიოდში გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადებათა განვითარების და ენდოთელური დისფუნქციის ფაქტორების გენეტიკური დამოკიდებულების კვლევა სადღეისოდ მეტად აქტუალურია. კვლევის მიზანია ვასკულო-ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) -634G/C-გენის პოლიმორფიზმის გენოტიპის სისხრის შესწავლა ქალებში ჰიპერტონიული დაავადებით და ჭარბი წონით პერიმენოპაუზის პერიოდში. შესწავლილია 45-დან 60 წლამდე ასაკის 115 ქალის მონაცემები ჰიპერტონიული დაავადების II სტადიის 1-2 ხარისხით და I-II ხარისხის ჭარბი



წონით. მენოპაუზის სტატუსის გათვალისწინებით ქალები დაიყო 3 ჯგუფად: I ჯგუფი - 45 ქალი ჰიპერტონიული დაავადებით და ჭარბი წონით პრემენოპაუზის პერიოდში, II ჯგუფი - 50 ქალი მენოპაუზის პერიოდში, რომლის ვადაც არ აღემატება 3 წელს და III (საკონტროლო) ჯგუფი - 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი პრემენოპაუზის პერიოდში. VEGF გენის ალელური პოლიმორფიზმის - 634 G/C (rs 2010963)-ს კვლევა ჩატარდა პოლიმერული ჯაჭვური რეაქციის მეთოდით. დადგინდა, რომ VEGF-A - 634 G/C- გენის პოლიმორფიზმის გენოტიპი (rs 2010963) უფრო ხშირია პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ ჭარბი წონის

და ჰიპერტონიული დაავადების მქონე ქალებში, ვიდრე მენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალთა ჯგუფში; აგრეთვე გამოვლინდა, რომ VEGF-ს დონე მნიშვნელოვნად უფრო მაღალია გენი VEGF-A-ს გენოტიპის -634 GG პოლიმორფიზმის (rs 2010963) მტარებელ ქალებში, შედარებით გენოტიპ GC-სთან და CC პაციენტებთან ( $p < 0,05$ ). VEGF-A გენის GG- გენოტიპის 634 G/C (rs 2010963) პოლიმორფიზმის მტარებლობა შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც ჭარბ წონასთან შერწყმული ჰიპერტონიული დაავადების გულ-სისხლძარღვოვანი რისკის განვითარების ადრეული მარკერი პრემენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში.

## CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS AND PROGNOSTIC MODEL OF RAPIDLY PROGRESSIVE HEPATIC FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C

Dubinskaya G., Sizova L., Koval T., Kovalyova E., Kaydashev I.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine*

Chronic hepatitis C (CHC) is one of the most important problems of hepatology due to its extremely high prevalence in the structure of chronic liver diseases worldwide. It is characterized by the continuous progression and for some patients cirrhosis is the end stage of its natural history. CHC development into cirrhosis lasts during several decades, on the average of 20-30 years from the moment of infection, however, the time period can be less than 20 years for some patients, and can increase up to 50 years and more for the others [8,17]. Viral, host and environmental factors have been recognized as the risk factors (RF) associated with a faster rate of fibrosis progression (RFP) in CHC: late age at infection, male gender, chronic alcohol consumption, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes, co-infection with HIV and other hepatotropic viruses, iron metabolism disorder, smoking are proved to date [4,8]. Recently, search for genetic determinants, influencing the RFP has become the matter of extensive investigation. The TLR4 and TLR7 gene polymorphisms has been studied, which are of the particular interest with regard to pathogenesis of CHC, i.e., single-stranded RNA, core and nonstructural proteins of the hepatitis C virus (HCV) are their ligands, and, consequently, it is such genes that activate the immune mechanisms in HCV-infection [2,12,13]. The scientific publications elucidate the impact of Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene and Gln11Leu polymorphism of the TLR7 gene on progression of hepatic fibrosis (HF) in CHC, however, such reports are not numerous and controversial [3,5-6,9-10,14,16,18]. Taking into consideration that the RFP is recognized as one of the major characteristics of a patient, search for and defining

of both genetic and other predictors of rapid progression of HF is crucial in prognosis of the clinical course of CHC.

The study was aimed at identification of clinical and genetic predictors and creation of the prognostic model of rapid progression of HF in CHC.

**Material and methods.** To meet the objectives of our investigation a retrospective cohort study, involving 125 patients with CHC: 48 (38.4%) women and 77 (61.6%) men, age range, 20 to 63 years (mean age, 40.78±0.86 years) have been carried out. CHC have been diagnosed in compliance with the International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10) and International Classification of Liver Diseases (Los-Angeles, 1994) and verified by the detection of specific HCV serological markers (anti-HCV IgM and IgG, anti-HCV core and anti-NS<sub>3</sub>, anti-NS<sub>4</sub>, anti-NS<sub>5</sub>) using the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with required detection of HCV-RNA in the serum evaluated by the real-time polymerase chain reaction (PCR) with genetic typing and evaluation of viral load (VL). VL>4.0x10<sup>5</sup> IU/ml was considered to be high [8]. Quantitative and qualitative detection of HCV-RNA, as well as genetic typing of HCV has been performed using the TaqMan-48 analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland) by the Roche Diagnostics (Switzerland) test system. To exclude co-infection with hepatotropic viruses and HIV the HBsAg, anti-HBcor (total), anti-HDV, anti-HIV were assessed in serum of all patients by the ELISA method. Presumed duration of HCV infection was determined by the results of anamnestic data (past icteric acute hepatitis C,

blood transfusion and its components prior to the introduction of mandatory screening of donors, previous injection drug addiction), and in case of absence of such facts in the patient's history it was determined by the clinical and laboratory findings (the first detection of antibodies to HCV, increased levels of hepatic aminotransferases, specified in the patient's clinical history).

The program of patients' examination included: assessment of complaints, anamnestic data with detailed analysis of medical records, physical examination, common clinical peripheral blood examination, evaluation of biochemical parameters, characterizing the functional state of the liver, and autoimmune and genetic markers. Cytolytic syndrome was assessed by the rates of activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), cholestasis syndrome – bilirubin, alkaline phosphatase (ALP) and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGTP). Biochemical screens, including evaluation of cholesterol and triglycerides (TG) in addition to the above-mentioned parameters, were performed in GBG STAT FAX-1904 (Japan) automatic biochemical analyzer by the HUMAN's reagents (Germany).

Asp299Gly polymorphic area of the TLR4 gene was genetically typed by the PCR using oligonucleotide primers, and amplification has been performed in "Tertsik" amplifier (JSC "NPO DNA-Technology", Russia), Gln11Leu of the TLR7 gene by the real-time PCR using specific oligonucleotide primers, "DT Lite" amplifier (JSC "NPO DNA-Technology", Russia).

The distribution of the observed frequencies of alleles and genotypes of investigated genes was assessed for compliance with the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), calculation was made on the online calculators available on the links [http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php), <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, using the  $\chi^2$  test, balance occurs in  $p > 0.05$  [19].

Stage of HF on METAVIR score has been evaluated prior to antiviral therapy (AVT) for CHC using the FibroTest methods on Cobas 6000 analyzer (c 501 module), Roche Diagnostics (Switzerland) test system and liver elastometry on "Ultima PA-Expert" (Ukraine) ultrasonic scanner. Rate of hepatic fibrosis progression has been calculated using the T. Poynard formula, dividing the HF stage on METAVIR score by the time over which it was formed, and measured in units per year (units/year) [17]. The median RFP of 125 patients with CHC was 0.200 (0.043-1.000) units/year, on the basis of which the comparison groups have been formed:

- A – CHC patients with rapidly progressive HF (RFP  $> 0.200$  units/year),  $n=62$ ;
- B – CHC patients with slowly progressive HF (RFP  $\leq 0.200$  units/year),  $n=63$ .

Statistical analyses of the findings were performed using SPSS 17.0 and STATA 11.0 programs. Conventional methods of variation statistics, applied in medicine, were used [1]. The nature of data distribution was checked by the Kolmogorov-Smirnov test. In normal distribution the central tendency were determined using the mean value (M) and its standard error (m), and in abnormal distribution – median (Me) with upper and lower quartiles (interquartile range,  $Q_1$ - $Q_3$ ). In normal distribution the probability of differences of quantitative results was determined using the Student's  $t$ -test, and in abnormal distribution by the Mann-Whitney U-test, qualitative results by Fischer's exact test and  $\chi^2$  test, depending on the baseline conditions of the analysis. To identify the associations between individual parameters and creation of prognostic models the univariate and multivariate logistic regression analysis was used with calculation of the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval [95% CI]. The chances of occurrence of the predicted fact increased if  $OR > 1$  and decreased when  $OR < 1$ . Binary criterion was selected as the dependent variable: 1 – rapidly and 0 – slowly progressive HF. Each of 46 variables, considered as potential RF has been examined with univariate logistic regression analysis with forced inclusion. In  $p < 0.05$  the variables were used in multivariate analysis using a stepwise inclusion to identify the reliable predictors and their grading according to the contribution to the model, expressed by the value of  $\chi^2$  Wald statistic and regression coefficient [1,11]. Generally, the model of logistic regression [11] specified that probability (P) of assignment to risk group of predicted event can be calculated using the formula (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-y}) ,$$

where  $e$  – mathematical constant, equal to 2.72;  
 $y = \alpha + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2 + \dots + B_n \cdot X_n$ ;  
 $\alpha$  – regression equation constant;  
 $B_1 \dots B_n$  – regression coefficients for independent variables;  
 $X_1 \dots X_n$  – independent variables, included to the model.  
 $P = 0.5$  (null hypothesis) was taken as the point of division: in  $P > 0.5$  a positive prognosis of the event occurs (high-risk group) [1].

The statistical significance of the prognostic model was determined using the  $\chi^2$  test with indication of the number of degrees of freedom (d.f). The ROC-analysis (Receiver Operating Characteristic) has been used to assess its diagnostic power, including estimation of the sensitivity, specificity, the total number of the appropriate assignments, positive and negative predictive value, as well as construction of the ROC-curve with the calculation of the area under it (AUC-area under the curve). According to the conventional expert score, the prognostic capability of the model was considered to be excellent in  $AUC > 0.9$ ; very good – 0.8-0.9; good – 0.7-0.8; satisfactory – 0.6-0.7; unsatisfactory – 0.5-0.6 [15]. Predictive model's compliance with the survey data was assessed using the Hosmer-

Lemeshow goodness of fit test (in  $p > 0.05$  the hypothesis about consistency was accepted) [11]. For all the other methods of analysis differences in  $p < 0.05$  were considered as statistically significant ones, and when  $p$  was in the range of 0.05 to  $\leq 0.1$  the tendency toward reliability was noted.

**Results and discussion.** The findings of the study have established that most of the examined patients – 108 out of 125 (86.4%) were infected at a young age and 1 genotype of HVC was detected in the overwhelming majority of subjects (64.8%). Almost equal proportion between patients with high and low VL (53.6% and 46.4%, respectively) was observed. The proportion between patients with different periods of infection was as follows: less than 5 years – 50.4%, from 5 to 10 – 16.8%, over 10 – 32.8% (Me=4.0 (1.0-13.5) years). At the time of the examination they have different stages of HF, without prevalence by any (Fig. 1).

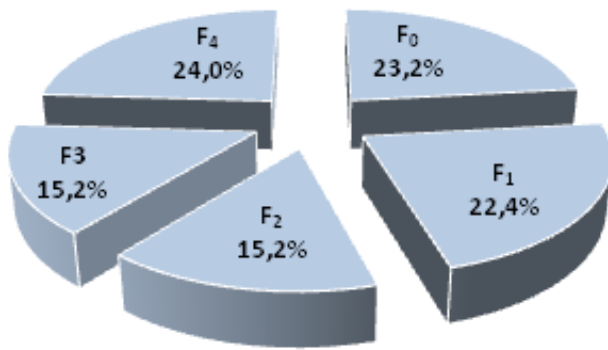


Fig. 1. Distribution of patients with CHC according to the stages of hepatic fibrosis

Fig. 1 shows that absence of HF (F<sub>0</sub>) was detected in

29 (23.2%), minor and moderate fibrous lesions (F<sub>1</sub>-F<sub>2</sub>) were detected in 47 (37.6%) and the advanced HF (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>) was detected in 39 (39.2%) patients. On the basis of the calculation of the median RFP of 125 examined subjects (Me=0.200 (0.043-1.000) units/year) the time period from the moment of infection to the progression into F<sub>4</sub> constituted 20 years, which is consistent with the data from scientific publications [8,17].

Findings of the molecular and genetic research have shown that both normal Asp299Asp, Gln11Gln and polymorphic Asp299Gly, Gln11Leu, Leu11Leu genotypes of the TLR4 and TLR7 genes were detected in 125 patients with CHC. Homozygous Gly299Gly genotype of the TLR4 gene has not been detected, showing no contradiction to the scientific data with regard to its low rate in the population [5,7,16]. Herein, among the total number of examined patients Asp299Asp and Asp299Gly genotypes of the TLR4 gene were detected in 106 (84.8%) and 19 (15.2%) patients, respectively, Gln11Gln genotype of the TLR7 gene – in 102 (81.6%), Gln11Leu – in 21 (16.8%), Leu11Leu – in 2 (1.6%). The analysis of distribution of the TLR4 and TLR7 gene genotypes in the comparison groups has established their conformity to HWE equilibrium, indicating about the representativeness of sample and correctness of the variant markers determination (Table 1).

Comparative analysis of demographic and clinical-laboratory characteristics of patients with CHC, supplemented with genetic markers, considering the conventional RF for HF progression, has shown a significant differences between patients with rapidly (group A) and slowly progressive HF (group B) in a number of criteria (Table 2).

Table 1. Distribution of the genotypes of the TLR4 and TLR7 genes in patients with HCH with rapidly and slowly progressive hepatic fibrosis

Group	Gene	Genotype	N.O. (abs.%)	N.E. (abs.%)	HWE, $\chi^2$ d.f.=1
Rapidly progressive HF (A), n=62	TLR4	Asp299Asp	51 (82.3)	51.49 (83.0)	0.59 (p=0.44)
		Asp299Gly	11 (17.7)	10.02 (16.2)	
		Gly299Gly	0 (0.0)	0.49 (0.8)	
Slowly progressive HF (B), n=63		Asp299Asp	55 (87.3)	55.25 (87.7)	0.29 (p=0.59)
		Asp299Gly	8 (12.7)	7.49 (11.9)	
		Gly299Gly	0 (0.0)	0.25 (0.4)	
Rapidly progressive HF (A), n=62	TLR7	Gln11Gln	57 (91.9)	57.1 (92.1)	0.11 (p=0.74)
		Gln11Leu	5 (8.1)	4.8 (7.7)	
		Leu11Leu	0 (0.0)	0 (0.2)	
Slowly progressive HF (B), n=63		Gln11Gln	45 (71.4)	44.59 (70.8)	0.15 (p=0.70)
		Gln11Leu	16 (25.4)	16.83 (26.7)	
		Leu11Leu	2 (3.2)	1.59 (2.5)	

note: N.O. and N.E. – observed and expected number of genotypes;  $\chi^2$  test was used to assess the conformity of the observed distribution of the genotypes to the expected one in HWE; d.f. – number of degrees of freedom

Table 2. Comparative characteristic of CHC patients with rapidly and slowly progressive hepatic fibrosis

Criteria	Groups		p value
	A (n=62)	B (n=63)	
Age, (M±m)	42.9±1.28	38.6±1.09	0.013
Gender: male/female, (abs.%)	47 (75.8)/15 (24,2)	30 (47.6)/33 (52.4)	0.001
HCV genotype: 1/2 and 3, (abs.%)	44 (71.0)/18 (29.0)	37 (58.7)/26 (41.3)	0.152
ALT, units/l, (Me Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	105.5 (61.6-163.7)	64.1 (40.4-110.0)	0.000
AST, units/l, (Me Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	74.5 (46.0-112.8)	44.0 (34.0-68.6)	0.000
Type 2 diabetes, (abs.%)	6 (9.7)	1 (1.6)	0.062
Obesity, BMI≥30 kg/m <sup>2</sup> . (abs.%)	13 (21.0)	6 (9.5)	0.086
Alcohol intake>40 g/day, (abs.%)	19 (30.6)	7 (11.1)	0.008
Smoke, (აბც.%)	11 (17.7)	14 (22.2)	0.531
Stage of HF according to METAVIR: ≤F <sub>2</sub> /F <sub>3</sub> -F <sub>4</sub> , (abs.%)	30 (48.4)/32 (51.6)	46 (73.0)/17 (27.0)	0.005
Genotype of the TLR4 gene: Asp299Asp/Asp299Gly, (abs.%)	51 (82.3)/11 (17.7)	55 (87.3)/8 (12.7)	0.465
Genotype of the TLR7 gene: Gln11Gln/Gln11Leu+ Leu11Leu, (abs.%)	57 (91.9)/5 (8.1)	45 (71.4)/18 (28.6)	0.005

note: p – significance level

Data, presented in the Table 2, shows that in group of patients with rapidly progressive HF the mean age was 4.3 years higher (42.9±1,28) (in group B – 38.6±1.09, p=0.013) with prevalence of men (75.8%) (group B – 47.6%, p=0.001) and patients with alcohol abuse (30.6%) (group B – 11.1%, p=0.008). Patients of group A were diagnosed with type 2 diabetes (9.7%) and obesity (21.0%) more frequently (in group B – 1.6%, and 9.5%, with the tendency to reliability – p=0.062 and p=0.086, respectively). More severe functional changes in liver have been detected in rapidly progressive HF: median value of ALT – 105.5 (61.6-163.7) units/l, AST – 74.5 (46.0-112.8) units/l, in slowly progressive HF – 64.1 (40.4-110.0) and 44.0 (34.0-68.6) units/l, respectively (p=0.000 for both parameters). Group A showed appropriate prevalence of patients with advanced HF (F<sub>3</sub>-F<sub>4</sub>) – 51.6% (in group B – 27.0%, p=0,005). Moreover, comparison groups differed in the frequency of recording of individual genetic markers. In this way, normal Gln11Gln genotype of the TLR7 gene in group A was detected in 91.9% of patients, polymorphic Gln11Leu+Leu11Leu genotypes were detected in 8.1%, that 3.5 times less frequently than in group B – 71.4% and 28.6%, respectively, p=0.005 (taking into account the low rate of homozygotes relative to polymorphic allele of the TLR7 gene; in comparative analysis the carriers of Gln11Leu and Leu11Leu genotypes conjugated). A normal Asp299Asp genotype of the TLR4 gene in the group of patients with rapidly progressive HF has been registered in 82.3% of patients, polymorphic Asp299Gly – in 17.7% and in the group with slowly progressive HF – 87.3% and 12.7%, respectively, with no statistically significant difference, p=0.465. Thus, comparative analysis showed that along with conventional RF, influencing the RFP in CHC, genetic markers play a major role, too.

Next stage of the study aimed at identification of RF for rapidly progressive HF in CHC and evaluation of their significance has encompassed univariate logistic regression

analysis of 46 variables, findings of which are presented in Table 3.

Data from Table 3 shows the following statistically significant associations with rapidly progressive HF in CHC: male gender (OR=3.44 [95% CI 1.60-7.39], p=0.001), increased levels of ALT (OR=4.93 [95% CI 1.54-15.76], p=0.007), particularly, moderate cytolytic activity (OR=2.36 [95% CI 1.08-5.16], p=0.031), AST (OR=3.65 [95% CI 1.41-9.43], p=0.007), GGTP (OR=3.63 [95% CI 1.73-7.61], p=0.001), total bilirubin (OR=3.53 [95% CI 1.47-8.47], p=0.005), ALP (OR=9.18 [95% CI 1.11-75.80], p=0.039), alcohol intake>40 g/day (OR=3.53 [95% CI 1.36-9.17], p=0.009). Considering the fact that among the concomitant pathology of the gastrointestinal tract organs, the associations of chronic cholecystitis and chronic pancreatitis in CHC patients with rapidly progressive HF proved to be the most significant (OR=2.32 [95% CI 1.04-5.13], p=0.038 and OR=1.90 [95% CI 0.92-3.94], p=0,081 respectively), as well as the fact of their recording in the majority of the examined patients (80.0%), the presence of these diseases was incorporated into one RF – chronic cholecystitis and/or pancreatitis, demonstrating the high predictive value (OR=5.30 [95% CI 1.84-15.25], p=0.002). normal Gln11Gln genotype of the TLR7 gene (OR=4.56 [95% CI 1.57-13.22], p=0.005) has been found to be another significant predictor for rapidly progressive HF in CHC, whereas polymorphic Gln11Leu+Leu11Leu were the protective factors, appropriately, (OR=0.21 [95% CI 0.07-0.63], p=0.005). Such variables as obesity and type 2 diabetes were tending to reliability of associations (OR=2.52 [95% CI 0.89-7.13], p=0.081 and OR=6.64 [95% CI 0.77-56.89], p=0.084 respectively). Thus, among 46 potential RF for rapidly progressive HF in CHC, 10 the most significant ones, included into stepwise multivariate logistic regression analysis have been identified. The most qualitative prognostic model ( $\chi^2=49.36$ , d.f.=6, p=0.000) is presented in Table 4.

Table 3. The analysis of associations of potential risk factors with rapidly progressive hepatic fibrosis in CHC

Risk factors and their grades	Presence in groups (grade 1), abs. %		OR [95% CI]	p
	A (n=62)	B (n=63)		
<b>Viral factors</b>				
1 genotype of HCV (0 – no, 1 – yes)	44(71.0)	37(58.7)	1.71 [0.81-3.61]	0.154
High VL (0 – no, 1 – yes)	31(50.0)	27(42.9)	1.33 [0.65-2.69]	0.424
<b>Host factors</b>				
Male gender (0 – no, 1 – yes)	47(75.8)	30(47.6)	3.44 [1.60-7.39]	0.001
Age 45-59 years (0 – no, 1 – yes)	22(35.5)	15(23.8)	1.76 [0.80-3.83]	0.155
Obesity, BMI $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> (0 – no, 1 – yes)	13(21.0)	6(9.5)	2.52 [0.89-7.13]	0.081
Presence of chronic gastrointestinal tract diseases in toto (0 – no, 1 – yes), including: - chronic cholecystitis; - chronic pancreatitis; - chronic gastroduodenitis; - chronic duodenal ulcer; - irritable bowel syndrome; - cholelithiasis; - fatty liver disease; - chronic cholecystitis and/or pancreatitis.	59(95.2)	55(87.3)	2.86 [0.72-11.33]	0.135
	49(79.0)	39(61.9)	2.32 [1.04-5.13]	0.038
	42(67.7)	33(52.4)	1.90 [0.92-3.94]	0.081
	14(22.6)	18(28.6)	0.72 [0.32-1.63]	0.444
	1(1.6)	4(6.3)	0.24 [0.02-2.22]	0.210
	2(3.2)	2(3.2)	1.01 [0.13-7.45]	0.987
	4(6.5)	3(4.8)	1.37 [0.29-6.43]	0.682
	43(69.4)	36(57.1)	1.69 [0.81-3.54]	0.158
	57(91.9)	43(68.3)	5.30 [1.84-15.25]	0.002
Presence of extrahepatic lesions in toto (0 – no, 1 – yes), including: - type 2 diabetes; - autoimmune thyroiditis; - purpura rheumatica.	9(14.5)	8(12.7)	1.16 [0.41-3.25]	0.767
	6(9.7)	1(1.6)	6.64 [0.77-56.89]	0.084
	3(4.8)	7(11.1)	0.40 [0.10-1.65]	0.208
	1(1.6)	1(1.6)	1.01 [0.06-16.61]	0.991
Asthenoneurological syndrome (0 – no, 1 – yes)	58(93.5)	53(84.1)	2.73 [0.80-9.24]	0.105
Vegetative dystonia (0 – no, 1 – yes)	24(38.7)	27(42.9)	0.84 [0.41-1.72]	0.637
Abdominal pain syndrome (0 – no, 1 – yes)	45(72.6)	43(68.3)	1.23 [0.57-2.65]	0.596
Dyspeptic syndrome (0 – no, 1 – yes)	31(50.0)	39(61.9)	0.61 [0.30-1.25]	0.181
Erythropenia (0 – no, 1 – yes)	2(3.2)	3(4.8)	0.66 [0.10-4.13]	0.663
Lower hemoglobin (0 – no, 1 – yes)	7(11.3)	11(17.5)	0.60 [0.21-1.67]	0.329
Leukopenia (0 – no, 1 – yes)	13(21.0)	7(11.1)	2.12 [0.78-5.74]	0.138
Leukocytosis (0 – no, 1 – yes)	1(1.6)	2 (3.2)	0.50 [0.04-5.66]	0.576
Lymphopenia (0 – no, 1 – yes)	1(1.6)	3(4.8)	0.32 [0.03-3.24]	0.340
Lymphocytosis (0 – no, 1 – yes)	16(25.8)	15(23.8)	1.11 [0.49-2.50]	0.796
Monocytosis (0 – no, 1 – yes)	5(8.1)	3(4.8)	1.75 [0.40-7.68]	0.456
Rise in ESR (0 – no, 1 – yes)	1(1.6)	5(7.9)	0.19 [0.22-1.67]	0.135
Thrombocytopenia (0 – no, 1 – yes)	40(64.5)	39(61.9)	1.11 [0.54-2.31]	0.762
ALT level>ULN (0 – no, 1 – yes)	58(93.5)	47(74.6)	4.93 [1.54-15.76]	0.007
Minimal cytolytic activity – ALT up to 3 ULN (0 – no, 1 – yes)	32(51.6)	33(52.4)	0.97 [0.48-1.95]	0.932
Moderate cytolytic activity – ALT 3-10 ULN (0 – no, 1 – yes)	25(40.3)	14(22.2)	2.36 [1.08-5.16]	0.031

High cytolytic activity – ALT>10 ULN (0 – no, 1 – yes)	1(1.6)	-	3.09 [0.12-77.51]	0.491
AST level>ULN (0 – no, 1 – yes)	55(88.7)	43(68.3)	3.65 [1.41-9.43]	0.007
GGTP level>ULN (0 – no, 1 – yes)	41(66.1)	22(34.9)	3.63 [1.73-7.61]	0.001
LDH level>ULN (0 – no, 1 – yes)	7(11.3)	4(6.3)	1.87 [0.52-6.76]	0.336
Total bilirubin level>ULN (0 – no, 1 – yes)	23(37.1)	9(14.3)	3.53 [1.47-8.47]	0.005
ALP level>ULN (0 – no, 1 – yes)	8(12.9)	1(1.6)	9.18 [1.11-75.80]	0.039
Cholesterol level>ULN (0 – no, 1 – yes)	2(3.2)	3(4.8)	0.66 [0.10-4.13]	0.663
TG level>ULN (0 – no, 1 – yes)	5(8.1)	5(7.9)	1.01 [0.27-3.70]	0.979
Environmental factors				
Alcohol intake>40 g/day (0 – no, 1 – yes)	19(30.6)	7(11.1)	3.53 [1.36-9.17]	0.009
Smoke (0 – no, 1 – yes)	11(17.7)	14(22.2)	0.75 [0.31-1.82]	0.532
Genetic factors				
Genotype of the TLR4 gene (0 – Asp299Gly, 1 – Asp299Asp)	51(82.3)	55(87.3)	0,67 [0.25-1.81]	0.434
Genotype of the TLR7 gene (0 – Gln11Leu+Leu11Leu, 1 – Gln11Gln)	57(91.9)	45(71.4)	4.56 [1.57-13.22]	0.005

note: ULN – upper limit of normal, p – significance level

Table 4. Prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in CHC

Predictors	B	m	$\chi^2$ Wald	p	OR	95% CI
GGTP level>ULN	1.10	0.45	5.77	0.016	3.01	1.22-7.40
Male gender	0.85	0.47	3.25	0.071	2.34	0.93-5.92
Gln11Gln genotype of the TLR7 gene	1.98	0.64	9.46	0.002	7.27	2.05-25.75
Chronic cholecystitis and/or pancreatitis	1.76	0.64	7.54	0.006	5.82	1.65-20.48
Total bilirubin level>ULN	1.68	0.55	7.16	0.007	4.40	1.48-13.03
AST level>ULN	1.29	0.63	4.13	0.042	3.61	1.04-12.46
$\alpha$	-5.63	1.18	22.58	0.000	0.004	

note: p – significance level

Data from Table 4 shows that the final prognostic model of rapidly progressive HF in CHC comprises 6 predictors, the major part of which are available to be assessed in the routine clinical practice: GGTP level>ULN, male gender, Gln11Gln genotype of the TLR7 gene, chronic cholecystitis and/or pancreatitis, total bilirubin and AST levels>ULN. The findings have become the basis for ROC-analysis, according to which high operational characteristics of the created model have been defined: sensitivity – 85.5%, specificity – 68.3%, total number of the appropriate assignments – 76.8%, positive and negative predictive value – 72.6% and 82.7%, respectively, The AUC of the ROC-curve constituted 0.840, indicating about “very good” prognostic capability (Fig.2).

Calculation of the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test showed the significant result, too:  $\chi^2=5.04$ ,  $p=0.655$ .

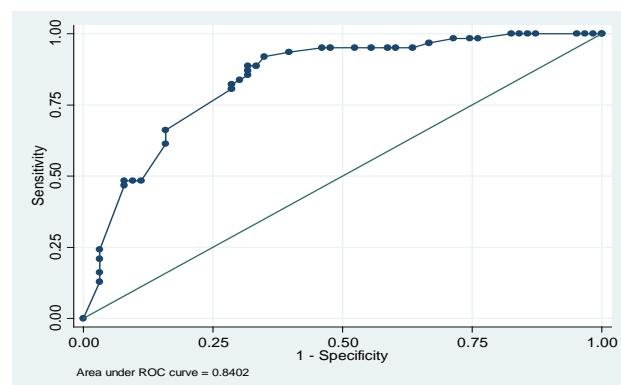


Fig. 2. ROC-curve of the final prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in CHC

Therefore, once the numeric values of regression coefficients were entered into the formula (1), the prognostic model of rapidly progressive HF (P) in HCH, depending on the identified RF and their grades, is the following:

$$P = \frac{1}{1 + 2.72^{-(-5.63 + 1.10 \cdot X_1 + 0.85 \cdot X_2 + 1.98 \cdot X_3 + 1.76 \cdot X_4 + 1.48 \cdot X_5 + 1.29 \cdot X_6)}}$$

, where

$X_1$  – GGTP level > ULN (0 – no, 1 – yes);

$X_2$  – male gender (0 – no, 1 – yes);

$X_3$  – genotype of the TLR7 gene (0 – Gln11Leu+Leu11Leu, 1 – Gln11Gln);

$X_4$  – presence of chronic cholecystitis and/or pancreatitis (0 – no, 1 – yes);

$X_5$  – total bilirubin level > ULN (0 – no, 1 – yes);

$X_6$  – AST level > ULN (0 – no, 1 – yes).

In this way, when all the abovementioned predictors are defined in a patient, the probability of rapidly progressive HF is 94.5%:

$$\frac{1}{1 + 2.72^{-(-5.63 + 1.10 \cdot 1 + 0.85 \cdot 1 + 1.98 \cdot 1 + 1.76 \cdot 1 + 1.48 \cdot 1 + 1.29 \cdot 1)}} = 0.945$$

The calculated value  $P > 0.5$  allows to assign a patient into the high-risk group of rapidly progressive HF in CHC.

Use of the prognostic model will contribute to high-accuracy prognosis of rapidly progressive HF in CHC and form the risk group, requiring individual approaches to prescribing antiviral therapy for CHC.

### Conclusions:

1. The significant clinical and genetic predictors for rapidly progressive HF in CHC have been identified: male gender (OR=3.44 [95% CI 1.60-7.39],  $p=0.001$ ), increased levels of ALT (OR=4.93 [95% CI 1.54-15.76],  $p=0.007$ ), particularly, moderate cytolytic activity (OR=2.36 [95% CI 1.08-5.16],  $p=0.031$ ), AST (OR=3.65 [95% CI 1.41-9.43],  $p=0.007$ ), GGTP (OR=3.63 [95% CI 1.73-7.61],  $p=0.001$ ), total bilirubin (OR=3.53 [95% CI 1.47-8.47],  $p=0.005$ ), ALP (OR=9.18 [95% CI 1.11-75.80],  $p=0.039$ ), alcohol intake > 40 g/day (OR=3.53 [95% CI 1.36-9.17],  $p=0.009$ ), Gln11Gln genotype of the TLR7 gene (OR=4.56 [95% CI 1.57-13.22],  $p=0.005$ ), presence of chronic cholecystitis and/or pancreatitis (OR=5.30 [95% CI 1.84-15.25],  $p=0.002$ ).

2. The prognostic model of rapidly progressive HF in CHC, comprising 6 predictors (GGTP level > ULN, male gender, Gln11Gln genotype of the TLR7 gene chronic cholecystitis and/or pancreatitis, total bilirubin and AST levels > ULN) has been created, demonstrating statistical significance ( $\chi^2=49.36$ , d.f.=6,  $p=0.000$ ) and high operational characteristics (sensitivity – 85.5%, specificity – 68.3%, total number of the appropriate assignments – 76.8%, positive and negative predictive value – 72.6% and 82.7%, respectively, the AUC ROC-curve – 0.840).

3. The protective role of the polymorphic Gln11Leu+Leu11Leu genotypes of the TLR7 gene with regard to RFP in CHC (OR=0.21 [95% CI 0.07-0.63],  $p=0.005$ ) has been established.

4. No associations of Asp299Gly polymorphism of the TLR4 gene with RFP in CHC (OR=0.67 [95% CI 0.25-1.81],  $p=0.434$ ) have been detected.

### REFERENCES

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Москва. – Санкт-Петербург. – Киев.: ДиаСофт; 2005.
2. Друцкая М.С., Белоусов П.В., Недопасов С.А. Врожденное распознавание вирусов. Молекулярная биология 2011; 45(1): 7–19.
3. Дубинська Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Ізюмська О.М. Вплив поліморфізму генів TLR4 та TLR7 на швидкість прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С. Гепатологія 2016; 1: 23-32.
4. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. Киев: Медицина; 2010.
5. Al-Qahtani AA, Al-Anazi MR, Al-Zoghaibi F, et al. The association of toll-Like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients. BioMed Research International. 2014; 2014: 357062. doi:10.1155/2014/357062. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25177689>
6. Ascar E., Ramadori G., Mihm S. Toll-like receptor 7 rs179008/Gln11Leu gene variants in chronic hepatitis C virus infection. J Med Virol. 2010; 82(11): 1859-1868.
7. Dubinskaya G., Pryimenko N., Kaidashev I., et al. The role of TLR-2, TLR-3, TLR-4 genes polymorphism of gripe. Georgian Medical News 2014; 7-8(232-233): 51-55.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014; 60: 392–420.
9. Guarner-Argente C., Sanchez E., Vidal S., et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010; 31: 1192-1199.
10. Guo J., Loke J., Zheng F., et al. Functional linkage of cirrhosis-predictive single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptor 4 to hepatic stellate cell response. Hepatology. 2009; 49(3): 960-968.
11. Hosmer D.W. Jr., Lemeshow S. Applied logistic regression: 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc; 2000.
12. Howell J., Angus P., Gow P., Visvanathan K. Toll-like receptors in hepatitis C infection: implications for pathogenesis and treatment. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013; 28(5): 766-776.
13. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat. Immunol. 2010; 11(5): 373–384.
14. Li Y., Chang M., Abar O., et al. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection. J. Hepatol. 2009; 51 (4):750-757.
15. Metz C.E., Kronman H.B. Statistical significance tests for binormal ROC curves. J. Math. Psychol. 1980; 22: 218–243.
16. Pires-Neto O de S., de Sa K.S.G., Santana B.B., et al. Lack of association between polymorphisms of the TLR4 gene and infection with the hepatitis B and C vi-

ruses. Mediators of Inflammation. 2015; 2015: 150673. doi:10.1155/2015/150673. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26347404>

17. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 349: 825-832.

18. Schott E., Witt H., Neumann K., et al. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. J. Hepatol. 2007; 47: 203-211.

19. Wigginton J.E., Cutler D.J., Abecasis G.R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. Am J Hum Genet. 2005; 76: 887-893.

## SUMMARY

### CLINICAL AND GENETIC PREDICTORS AND PROGNOSTIC MODEL OF RAPIDLY PROGRESSIVE HEPATIC FIBROSIS IN CHRONIC HEPATITIS C

Dubinskaya G., Sizova L., Koval T., Kovalyova E., Kaydashev I.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine*

The search for risk factors for rapid progression of hepatic fibrosis (HF) in chronic hepatitis C (CHC) is a topical scientific and practical task. The purpose of the study is to identify clinical and genetic predictors and create the prognostic model of rapidly progressive HF in CHC.

A retrospective cohort study of 125 patients with CHC has been carried out. The logistic regression and ROC-analysis have been applied for statistical data processing.

The resulting analysis of 46 potential predictors of rapidly progressive HF in CHC identified the following significant criteria: male gender – OR=3.44 [95% CI 1.60-7.39], p=0.001; increased levels of alanine aminotransferase (ALT) – OR=4.93 [95% CI 1.54-15.76], p=0.007, particularly, moderate cytolytic activity – OR=2.36 [95% CI 1.08-5.16], p=0.031; aspartate aminotransferase (AST) – OR=3.65 [95% CI 1.41-9.43] p=0.007;  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGTP) – OR=3.63 [95% CI 1.73-7.61], p=0.001; total bilirubin – OR=3.53 [95% CI 1.47-8.47], p=0.005; alkaline phosphatase – OR=9.18 [95% CI 1.11-75.80], p=0.039; alcohol intake >40 g/day (OR=3.53 [95% CI 1.36-9.17], p=0.009), Gln11Gln genotype of the TLR7 gene (OR=4.56 [95% CI 1.57-13.22], p=0.005), presence of chronic cholecystitis and/or pancreatitis (OR=5.30 [95% CI 1.84-15.25], p=0.002). The prognostic model, comprising 6 predictors (level of GGTP > upper limit of normal (ULN), male gender, Gln11Gln genotype of the TLR7 gene chronic cholecystitis and/or pancreatitis, levels of total bilirubin and AST > ULN) have been created, demonstrating the statistical

significance (p=0.000) and high operational characteristics (sensitivity – 85.5%, specificity – 68.3%, total number of the appropriate assignments – 76.8%, positive and negative predictive value – 72.6% and 82.7%, respectively, the AUC ROC-curve – 0.840).

Use of the created model will help to predict the rapid progression of HF in CHC and form the risk-group, requiring individual approaches to prescribing antiviral therapy for CHC.

**Keywords:** Chronic Hepatitis C, rate of hepatic fibrosis progression, predictors, prognostic model, TLR4 and TLR7 gene polymorphisms.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Дубинская Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.И., Ковалева Е.М., Кайдашев И.П.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Поиск факторов риска быстрого прогрессирования фиброза печени (ФП) при хроническом гепатите С (ХГС) является актуальной научно-практической задачей. Целью данного исследования была идентификация клинико-генетических предикторов и создание прогностической модели быстро прогрессирующего ФП при ХГС.

Проведено ретроспективное когортное исследование 125 больных ХГС. Для статистической обработки данных применялись логистическая регрессия и ROC-анализ.

В результате анализа 46 потенциальных предикторов быстро прогрессирующего ФП при ХГС идентифицированы значимые: мужской пол – OR=3,44 [95% CI 1,60-7,39], p=0,001; повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) – OR= OR=4,93 [95% CI 1,54-15,76], p=0,007, в частности, умеренная активность цитолиза – OR=2,36, [95% CI 1,08-5,16] p=0,031; аспаргатаминотрансферазы (АСТ) – OR=3,65 [95% CI 1,41-9,43], p=0,007;  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) – OR=3,63 [95% CI 1,73-7,61], p=0,001; общего билирубина – OR=3,53 [95% CI 1,47-8,47], p=0,005; щелочной фосфатазы – OR=9,18 [95% CI 1,11-75,80], p=0,039; титр; употребление алкоголя >40 г/сутки – OR=3,53 [95% CI 1,36-9,17], p=0,009; генотип Gln11Gln гена TLR7 – OR=4,56 [95% CI 1,57-13,22], p=0,005; наличие хронического холецистита и/или панкреатита – OR=5,30



[95% CI 1,84-15,25], p=0,002. Создана прогностическая модель из 6 предикторов (уровень ГГТП>верхней границы нормы (ВГН), мужской пол, генотип Gln11Gln гена TLR7, хронический холецистит и/или панкреатит, уровни общего билирубина и АСТ>ВГН), которая продемонстрировала статистическую значимость (p=0,000) и высокие операционные характеристики (чувствительность – 85,5%, специфичность – 68,3%, общее

количество правильных отнесений – 76,8%, позитивное и негативное предиктивное значение – 72,6%, и 82,7% соответственно, AUC ROC-кривой – 0,840).

Предложенная модель позволит определить быстро прогрессирующий ФП при ХГС и сформировать группы риска для индивидуального подхода при применении противовирусной терапии ХГС.

### რეზიუმე

ქრონიკული C ჰეპატიტის პირობებში სწრაფად პროგრესირებადი ღვიძლის ფიბროზის კლინიკო-გენეტიკური პრედიქტორები და პროგნოზირების მოდელი

გ. დუბინსკაია, ლ. სიზოვა, ტ. კოვალი, ე. კოვალიოვა, ი. კაიდაშევი

უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება  
«უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია», პოლტავა, უკრაინა

ჩატარდა ქრონიკული C ჰეპატიტით 125 ავადმყოფის რეტროსპექტული კოგორტული გამოკვლევა. მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოყენებულია ლოგისტიკური რეგრესია და ROC-ანალიზი

ქრონიკული C ჰეპატიტის დროს სწრაფად პროგრესირებადი ღვიძლის ფიბროზის 46 პოტენციური პრედიქტორის ანალიზის შედეგად იდენტიფიცირებულია მონაცემები: მამრობითი სქესი – OR=3.44 [95% CI 1.60-7.39], p=0.001; ალანინამინოტრანსფერაზას მაღალი დონე (ALT) – OR=4.93 [95% CI 1.54-15.76], p=0.007, კერძოდ, ციტოლიზის ზომიერი აქტივობა – OR=2.36 [95% CI 1.08-5.16], p=0.031; ასპარტატამინოტრანსფერაზას (AST) – OR=3.65 [95% CI 1.41-9.43] p=0.007; γ-გლუტამილტრანსპეპტიდაზას (GGTP) – OR=3.63 [95% CI 1.73-7.61], p=0.001; საერთო ბილირუბინი – OR=3.53 [95% CI 1.47-8.47], p=0.005; ტუტე ფოსფატაზის – OR=9.18 [95% CI 1.11-75.80], p=0.039; ალკოჰოლის მოხმარება >40 გ/დღე-ღამეში (OR=3.53 [95% CI 1.36-9.17], p=0.009), TLR7 გენის Gln11Gln გენოტიპი

(OR=4.56 [95% CI 1.57-13.22], p=0.005), ქრონიკული ქოლეცისტიტი და/ან პანკრეატიტის შემთხვევაში (OR=5.30 [95% CI 1.84-15.25], p=0.002). პროგნოზული მოდელი შექმნილია 6 პრედიქტორისაგან (GGTP დონე >ნორმის ზედა ზღვარზე, მამრობითი სქესი, TLR7 გენის Gln11Gln გენოტიპი, ქრონიკული ქოლეცისტიტი და/ან პანკრეატიტი, საერთო ბილირუბინის და AST დონეები > ნორმის ზედა ზღვარზე). აღნიშნულმა მოდელმა გამოამჟღავნა სტატისტიკური მნიშვნელობა (p=0.000) და მაღალი ოპერაციული მახასიათებლები (მგრძობელობა – 85.5%, სპეციფიურობა – 68.3%, პოზიტიური და ნეგატიური პრედიქტორული მნიშვნელობა – 72.6% და 82.7%, შესაბამისად, AUC ROC-მრუდი – 0.840).

ავტორების მიერ შემოთავაზებული მოდელი საშუალებას იძლევა ქრონიკული C ჰეპატიტის პირობებში დროულად დადგინდეს ღვიძლის ფიბროზი, განისაზღვროს რისკის ჯგუფები და დაინიშნოს C ჰეპატიტის ვირუსსაწინააღმდეგო ადეკვატური მკურნალობა ავადმყოფის ინდივიდუალური თვისებების გათვალისწინებით.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВОСПАЛЕНИЕМ И ДИССИНХРОНИЕЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Асоян И.Н., Бильченко А.В., Павлов С.Б.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

Изучение процессов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) является актуальной проблемой современной медицины ввиду тяжелого течения ХСН и высокой летальности больных [7,9].

Повреждения миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей, окислительным и нейрогормональным стрессом и застоем в кишечнике приводит к критическому повышению уровней цитокинов [8], негативные сердечно-сосудистые эффекты которых способствуют повреждению миокарда и развитию сердечной недостаточности [6]. Цитокины участвуют в процессах гипертрофии и апоптоза миоцитов, запускают дополнительную сигнализацию воспалительных клеток и, в конечном счете, способствуют развитию дилатационной кардиомиопатии, воспалительной инфильтрации клеток сердца, увеличению интерстициального фиброза [1,2] и отложению коллагена в неинфарктной зоне [3].

Активация системного воспаления и повышения уровня цитокинов способствует неадекватному ремоделированию, что, в свою очередь, вызывает нарушение механической активности и сократительной способности сердца [10], приводя к диссоциации сокращения камер и/или сегментов сердца т.е. развитию диссинхронии [4,5]. Однако, взаимосвязь маркеров системного воспаления с индикаторами диссинхронии миокарда до настоящего времени остается неизученной.

Цель исследования – изучить роль системного воспаления в развитии диссинхронии миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью.

**Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II-III функционального класса по классификации NYHA и сахарным диабетом типа 2. Из общего количества больных мужчин было 42, женщин 58. Возраст больных колебался в пределах от 55 до 78 лет и, в среднем, составил  $69,82 \pm 0,62$  года. У всех больных (100%) в анамнезе был перенесен более чем 6 месяцев назад острый инфаркт миокарда. Все пациенты дали письменное согласие на участие в протоколе исследования.

Определение в сыворотке крови концентрации маркеров воспаления проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), в диапазоне: для интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) 5-250 пг/мл, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) 0-250 пг/мл, интерлейкина-6 (ИЛ-6) 5,6-300 пг/мл, С-реактивного белка (СРБ) 0-10 мг/л. Забор крови для анализов производили в утренние часы (с 8 до 10:00).

Механическая диссинхрония определялась по наличию одного из нижеприведенных показателей: внутрижелудочковая –  $T_s \geq 100$  мс (время от начала QRS до пика систолической скорости),  $T_s-SD \geq 33$  мс (стандартное отклонение времени от начала QRS до пика систолической скорости),  $AP EI \geq 120$  мс (время предизгнания в аорту) и  $PPEI \leq 110$  мс (время предизгнания в легочную артерию); межжелудочковая механическая задержка –  $IVMD > 40$  мс (разница между  $AP EI$  и  $PPEI$ ); атрио-вентрикулярная ДС –  $LVFT \leq 40\%$  (время наполнения ЛЖ). Механические типы ДС определялись с помощью эхокардиографии, с использованием в M-Mode-режима, импульсной волновой доплерографии, спектральной тканевой доплерографии. Критерием наличия электрической диссинхронии миокарда было расширение интервала QRS более 120 мс.

Статистическая обработка проводилась в пакете статистических программ Statistica 6.0. На первом этапе выполнялся анализ кривых распределения. Для дальнейшей обработки использовали параметрические или непараметрические методы обработки и представления данных, а именно: M-среднее значение, Me-медиана, Min-минимальное значение, Max-максимальное значение,  $KB_{\text{н}}$  -нижний квартиль,  $KB_{\text{в}}$  -верхний квартиль. Для сравнения показателей между группами использовали значение медианы; для анализа статистической достоверности различий между группами - метод «Kruskal-Wallis ANOVA and median test». Корреляционный анализ проводился в том же пакете Statistica 6.0 по методу Спирмена. Различие между сравнительным показателем считалось достоверным при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исследуя показатели синхронности сокращения миокарда у больных ХСН II-III ФК и СД 2, обнаружено, что механическая диссинхрония сердца присутствовала у 61 из 100

пациентов, что указывает на высокий (61%) уровень встречаемости сердечной диссинхронии в данной когорте пациентов.

Среди обследованных больных частота выявления показателя электрической диссинхронии, а именно, расширение комплекса QRS > 120 мс, составила 21%.

Частота встречаемости среди пациентов показателей, характерных для механической диссинхронии, была следующей: увеличение времени от начала QRS до пика систолической скорости (Ts) наблюдалось у 42% пациентов, увеличение стандартного отклонения времени от начала QRS до пика систолической скорости (Ts-SD) у 40%, рост значения времени предизгнания в аорту (APEI) у 33%, уменьшение времени предизгнания в легочную артерию (PPEI) у 42% пациентов, межжелудочковая механическая задержка (IVMD) наблюдалась у 31% больных, а наличие атриовентрикулярной диссинхронии (LVFT) выявлено только у 17% пациентов (рис. 1).

При изучении частоты встречаемости комбинированных типов диссинхронии миокарда у больных диссинхронией (n=61) чаще выявлена комбинация внутри- и межжелудочковой ДС (Ts-SD+IVMD) у 19

(31,15%) пациентов, на втором месте было сочетание внутрижелудочковой и атриовентрикулярной диссинхронии сердца (Ts-SD+LVFT) - 8 (13,11%) больных, на третьем месте - ассоциация атрио-вентрикулярной и межжелудочковой диссинхронии (LVFT+IVMD)- у 7 (11,48%) пациентов, а комбинация всех типов диссинхронии (Ts-SD+LVFT+IVMD) встречалась лишь у 3 (4,91%) больных.

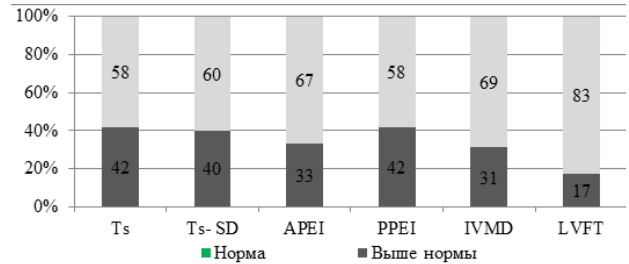


Рис. 1. Частота встречаемости показателей механической диссинхронии

Пациенты (n=100) были разделены на 2 группы: I группа – больные без диссинхронии (n=39), II группа – больные с диссинхронией миокарда (n=61).

Медиана значений комплекса QRS у больных диссинхронией миокарда (0,12 мс) была достоверно выше по

Таблица 1. Показатели диссинхронии миокарда в группах больных

Показатели	Статистика				
	M	Me	Min-Max	КВ <sub>н</sub>	КВ <sub>в</sub>
<b>I группа - больные диссинхронией (n=61)</b>					
QRS, мс	0,112	0,12*	0,06-0,14	0,09	0,14
Ts, мс	118,58	113,8*	23 - 260	92,30	135,00
Ts-SD, мс	41,00	39,4*	9,5 - 88,9	30,50	47,70
LVFT, %	47,39	48,0*	31 - 66	40,00	55,00
APEI, мс	134,03	122,0*	50 - 320	107,00	145,00
PPEI, мс	91,58	90,0*	50 - 144	78,00	112,00
IVMD, мс	42,39	43,0*	-27 - 233	0	61,00
<b>II группа - больные без диссинхронии (n=39)</b>					
QRS, мс	0,096	0,10	0,06-0,12	0,08	0,12
Ts, мс	62,02	66,1	16,9 - 97,5	45,60	79,60
Ts-SD, мс	21,05	21,5	6,3 - 31,6	16,05	27,60
LVFT, %	56,54	57,0	44 - 70	52,00	60,00
APEI, мс	107,36	111,0	82 - 119	100,00	115,50
PPEI, мс	117,03	115,0	110 - 138	112,00	115,25
IVMD, мс	-9,69	-4,0	-32 - 7	-22,50	0

примечание: \*- уровень достоверности (p<0,05) по отношению к значению медианы у больных без диссинхронии

сравнению с группой больных без диссинхронии (0,10 мс) на 20,00%,  $p=0,00087$  (таблица 1). Минимальные и максимальные значения в первой группе распределялись от 0,06 до 0,14 мс, а во II группе от 0,06 до 0,12 мс.

При сравнении значений показателей внутрижелудочковой диссинхронии выявлено, что  $T_s$  у больных с диссинхронией сердца составила 113,8 мс, что на 72,16% ( $p=1 \cdot 10^{-11}$ ) больше, чем у пациентов без диссинхронии - 66,1 мс, причем индивидуальные значения в группах колебались в пределах от 23,0 до 260,0 мс и от 16,9 до 97,5 мс, соответственно.

Проанализировав значение медианы  $T_s$ -SD в различных группах определено, что наивысшим этот показатель был в группе с диссинхронией миокарда (39,4 мс) и достоверно отличался от группы без ДС (21,5 мс) на 83,26% ( $p=1 \cdot 10^{-11}$ ). Индивидуальные значения  $T_s$ -SD распределялись в I группе пациентов в пределах от 9,5 до 88,9 мс, а во II группе - от 6,3 до 31,6 мс.

В группе больных диссинхронией миокарда значение АРЕИ (122,0 мс) достоверно отличалось по сравнению с группой без диссинхронии (111,0), а именно на 9,91% ( $p=0,00071$ ). Причем индивидуальные значения АРЕИ в группах пациентов были в пределах от 50 до 320 мс (I группа) и от 82 до 119 мс (II группа).

Значение медианы такого показателя внутрижелудочковой диссинхронии, как РРЕИ было ниже в группе с ДС (90,0 мс) и достоверно отличалось на 27,78% ( $p=7 \cdot 10^{-9}$ ) от когорты больных без диссинхронии (115,0 мс). Минимальные и максимальные данные РРЕИ были 50 и 144 мс в первой группе, 110 и 138 мс во второй группе больных.

Индивидуальные данные межжелудочковой механической задержки (IVMD) в когортах пациентов колебались

в пределах от -27 до 233 мс (I группа), от -32 до 7 мс (II группа). Значение IVMD было самым высоким в группе с диссинхронией (43 мс) и достоверно отличалось от группы без дисинхронии (-4 мс) на 47 мс ( $p=3 \cdot 10^{-9}$ ).

Распределение индивидуальных значений LVFT в первой группе пациентов составило от 31 до 66%, во второй группе - от 44 до 70%. Медиана LVFT в когорте пациентов с ДС (48,0%) была достоверно меньше чем у больных без диссинхронии миокарда (57,0%) на 18,75% ( $p=1 \cdot 10^{-6}$ ).

Детальный анализ показателей воспалительного процесса у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом 2 типа показал достоверное увеличение концентраций как провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6), так и С-реактивного белка при присоединении диссинхронии миокарда (таблица 2).

Сравнение медианы концентраций С-реактивного белка показало, что в группе пациентов с диссинхронией (5,56 мг/л) наблюдался достоверный рост на 75,39% ( $p=2 \cdot 10^{-9}$ ) по отношению к группе без диссинхронии миокарда (3,17 мг/л). Индивидуальные значения в I группе были в пределах от 1,14 до 5,80 мг/л, а во II группе от 1,03 до 9,67 мг/л.

Оценка максимальных и минимальных значений фактора некроза опухоли- $\alpha$  у больных с диссинхронией миокарда показала, что минимальное значение составило 31,2 пг/мл, а максимальное - 247,3 пг/мл, а у больных без диссинхронии значение ФНО- $\alpha$  - 17,4 и 239,5 пг/мл соответственно. Значение медианы ФНО- $\alpha$  во II группе составило 167,5 пг/мл и было достоверно больше на 87,15% ( $p=4 \cdot 10^{-6}$ ) значения медианы (89,5 мг/л) у больных I группы.

Таблица 2. Концентрация маркеров воспаления у больных ХСН и СД 2 типа (n=100) в зависимости от наличия диссинхронии миокарда

Показатели	Статистика				
	М	Me	Min-Max	КВ <sub>н</sub>	КВ <sub>в</sub>
I группа - больные с диссинхронией (n=61)					
СРБ, мг/л	5,74	5,56*	1,03 - 9,67	4,17	7,20
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	158,63	167,5*	31,2 - 247,3	110,50	197,10
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	141,52	136,4*	26,1 - 247,4	102,50	201,80
ИЛ-6, пг/мл	165,11	168,2*	12,9 - 281,4	117,90	209,70
II группа - больные без диссинхронии (n=39)					
СРБ, мг/л	3,14	3,17	1,14 - 5,80	2,39	3,76
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	101,05	89,5	17,4 - 239,5	56,15	136,30
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	110,75	89,4	26,1 - 224,3	70,60	162,00
ИЛ-6, пг/мл	100,29	103,2	14,6 - 233,5	60,50	134,45

примечание: \*- уровень достоверности ( $p < 0,05$ ) по отношению к значению медианы у больных без диссинхронии

Разброс индивидуальных значений ИЛ-1 $\beta$  составил в I группе от 26,1 пг/мл до 224,3 пг/мл, а во II группе от 26,1 пг/мл до 247,4 пг/мл. Медиана концентраций ИЛ-1 $\beta$  была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в группе с диссинхронией сердца (136,4 пг/мл) на 52,57% ( $p = 0,01596$ ), по отношению к группе без диссинхронии (89,4 пг/мл).

Выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение медианы ИЛ-6 на 62,98% ( $p = 2 \cdot 1 \cdot 10^{-6}$ ) в группе больных с диссинхронией (168,2 пг/мл) по отношению к группе без диссинхронии миокарда (103,2 пг/мл). Анализ индивидуальных значений ИЛ-6 показал, что его уровни в первой группе находились в пределах от 14,6 пг/мл до 233,5 пг/мл, а во второй группе от 12,9 пг/мл до 281,4 пг/мл.

Анализируя корреляционную зависимость по Спирмену у больных ХСН ишемического генеза, сахарным диабетом 2 типа и диссинхронией сердца ( $n = 61$ ) между воспалительными агентами и маркерами диссинхронии выявлено, что концентрации С-реактивного белка имеют статистически значимые прямые средние ( $0,5 < r < 0,7$ ) связи с показателями внутрижелудочковой ДС, а именно с Ts ( $r = 0,604$ ;  $p < 0,001$ ) и Ts-SD ( $r = 0,611$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

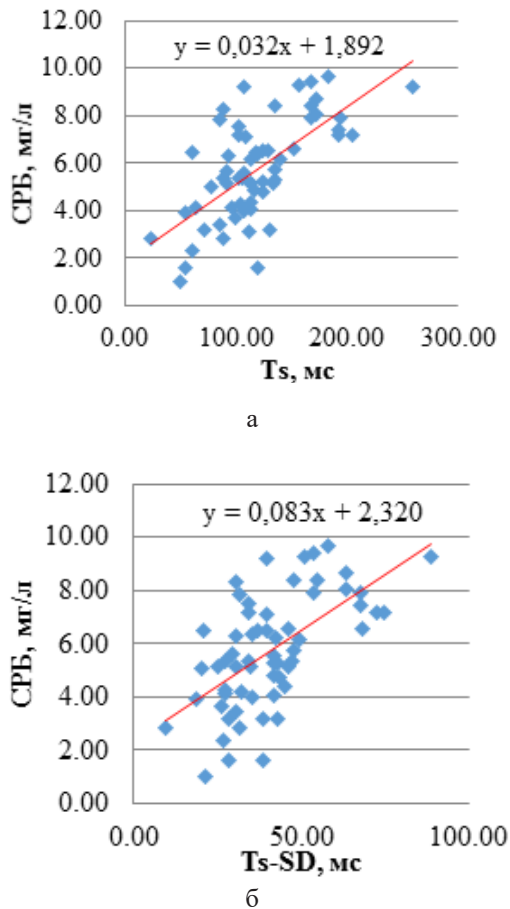


Рис. 2. Зависимость между концентрациями С-реактивного белка и показателями внутрижелудочковой диссинхронии: а) времени от начала QRS до пика систолической скорости (Ts); б) стандартным

отклонением времени от начала QRS до пика систолической скорости (Ts-SD)

Статистически значимые прямые средние ( $0,5 < r < 0,7$ ) взаимосвязи установлены между уровнями фактора некроза опухоли- $\alpha$  и Ts ( $r = 0,585$ ;  $p < 0,001$ ) и Ts-SD ( $r = 0,561$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 3).

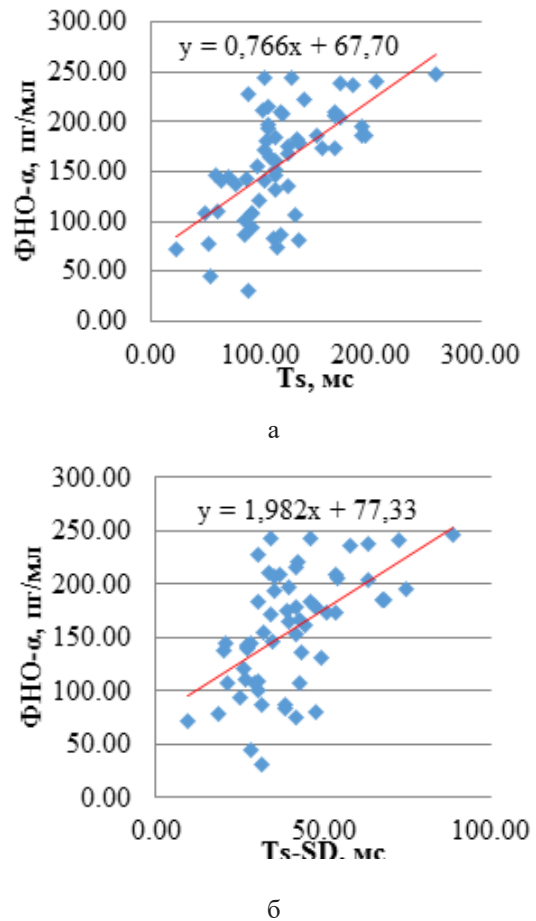


Рис. 3. Взаимосвязь уровней ФНО- $\alpha$  с показателями: а) времени от начала QRS до пика систолической скорости; б) стандартным отклонением времени от начала QRS до пика систолической скорости

Между ИЛ-1 $\beta$  и маркером электрической диссинхронии (QRS) выявлены статистически значимые слабые ( $0,2 < r < 0,5$ ) прямые корреляции ( $r = 0,257$ ;  $p < 0,05$ ). ИЛ-1 $\beta$  статистически значимо слабо ( $0,2 < r < 0,5$ ) прямо коррелировал с показателями механической диссинхронии, а именно: с Ts ( $r = 0,365$ ;  $p < 0,001$ ), Ts-SD ( $r = 0,350$ ;  $p < 0,001$ ) и IVMD ( $r = 0,272$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

ИЛ-6 имел статистически значимые прямые корреляционные связи с Ts ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,001$ ) и Ts-SD ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,001$ ) (рис.5).

Между уровнями факторов воспаления и другими показателями диссинхронии миокарда (APEI, PPEI, LVFT) статистически значимых корреляций не выявлено.

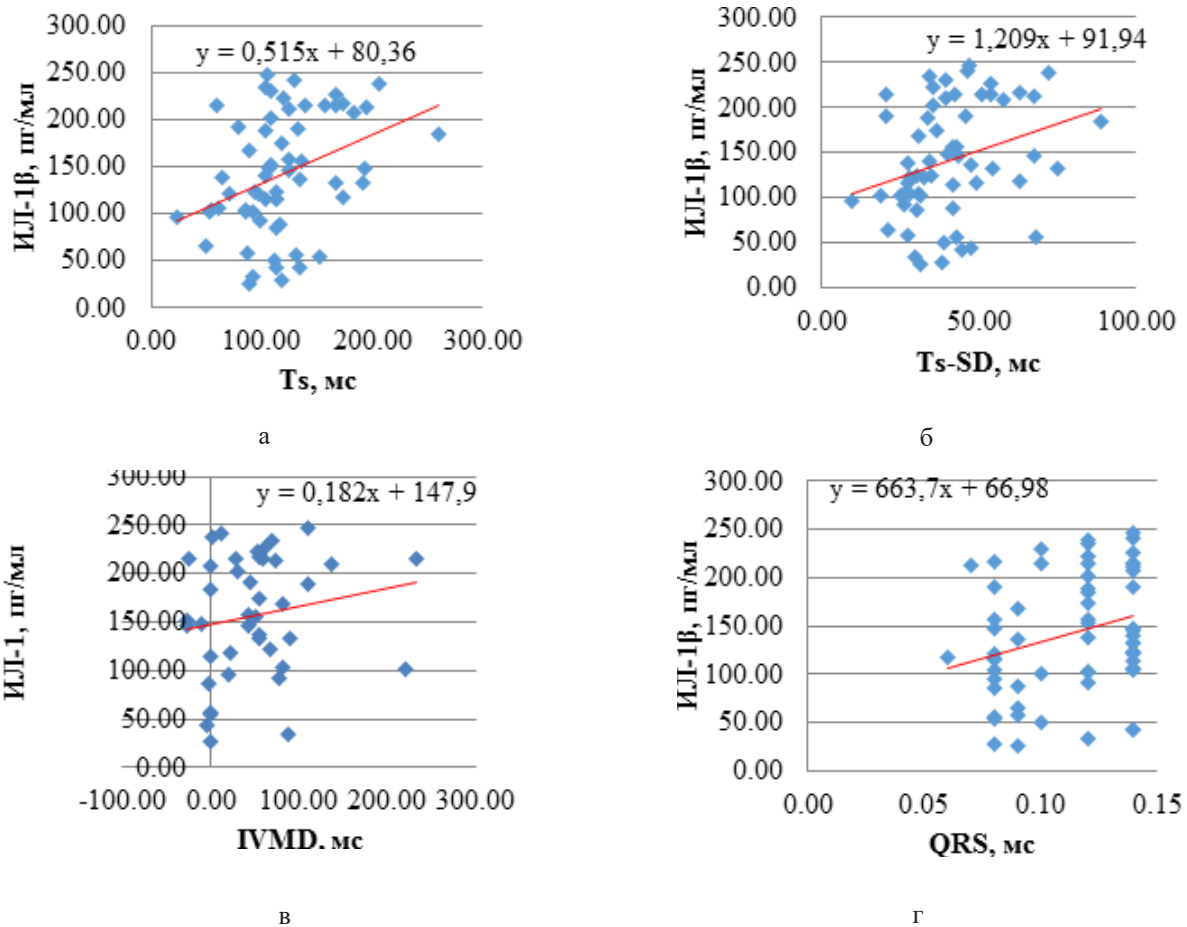


Рис. 4. Связь концентрации ИЛ-1β с показателями: а) Ts; б) Ts-SD; в) IVMD; г) QRS

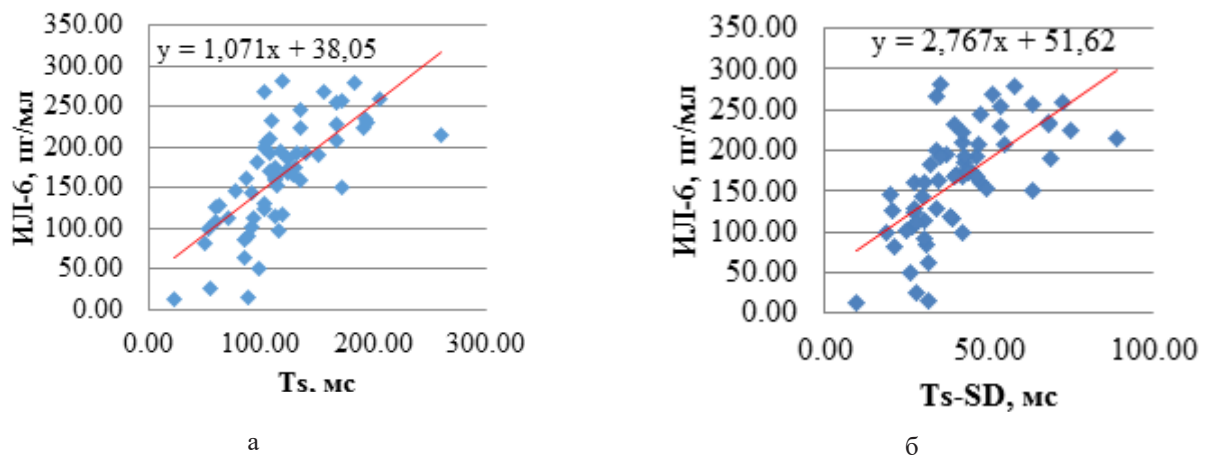


Рис. 5. Зависимость между уровнями ИЛ-6 и значениями: а) Ts; б) Ts-SD

**Выводы:** 1. У больных ХСН ишемического генеза II-III функционального класса в сочетании с СД 2 типа частота выявляемости диссинхронии сердца составила 61%.  
2. Возникновению и прогрессированию диссинхронии миокарда сопутствует достоверный ( $p < 0,05$ ) рост медианы концентраций маркеров воспаления (СРБ ( $p = 2 \cdot 10^{-9}$ ), ФНО-α ( $p = 4 \cdot 10^{-6}$ ), ИЛ-1β ( $p = 0,01596$ ), ИЛ-6 ( $p = 2 \cdot 10^{-6}$ ) у пациентов с ХСН, коморбидной с сахарным диабетом 2 типа.

3. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнями маркеров воспаления и показателями диссинхронии миокарда: СРБ и Ts ( $r = 0,604$ ;  $p < 0,001$ ) и Ts-SD ( $r = 0,611$ ;  $p < 0,001$ ); ФНО-α и Ts ( $r = 0,585$ ;  $p < 0,001$ ) и Ts-SD ( $r = 0,561$ ;  $p < 0,001$ ); ИЛ-1β с QRS ( $r = 0,257$ ;  $p < 0,05$ ), Ts ( $r = 0,365$ ;  $p < 0,001$ ), Ts-SD ( $r = 0,350$ ;  $p < 0,001$ ) и IVMD ( $r = 0,272$ ;  $p < 0,05$ ); ИЛ-6 с Ts ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,001$ ) и Ts-SD ( $r = 0,744$ ;  $p < 0,001$ ).  
4. Активация системного воспаления при ХСН уча-

стует в развитии диссинхронии миокарда, в результате чего происходят снижение насосной функции сердца и прогрессирующее ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.Jr. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 2008; 97: 1382-1391.
2. Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological ventricular remodeling Mechanisms: Part 1 of 2. *Circulation*. 2013; 128 (4): 388-400.
3. Dobaczewski M., Gonzalez-Quesada C., Frangogiannis N.G. The extracellular matrix as a modulator of the inflammatory and reparative response following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48 (3): 504-511.
4. Ebrille E., DeSimone C.V., Vaidya V.R. et al. Ventricular pacing – Electromechanical consequences and valvular function. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2016; 16(1): 19-30.
5. Kass D.A. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J. American College of Cardiology* 2008; 51: 12-17.
6. Lubrano V., Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015; 5(1): 21-32.
7. Miura M., Sakata Y., Miyata S. et al. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Chronic Heart Failure According to Presence of Ischemic Heart Disease - With Special Reference to Nephropathy. *Circ J*. 2015; 79 (8): 1764-1772.
8. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 2009; 353: 1838-1842.
9. Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H. et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure and preserved ejection fraction. A prospective 5-year study. *Heart* 2008; 94: 1450-1455.
10. Von Bibra H., Sutton M. St John. Impact of Diabetes on Postinfarction Heart Failure and Left Ventricular Remodeling. *Curr Heart Fail Rep*. 2011; 8: 242-251.

## SUMMARY

### RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATION- AND HEART DYSSYNCHRONY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS TYPE 2

**Asoyan I., Bilchenko A., Pavlov S.**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine*

The study involved 100 patients with chronic heart failure of ischemic origin II-III functional class (NYHA) and diabetes mellitus type 2. The concentration of serum markers of inflammation was determined by enzyme immunoassay.

Cardiac dyssynchrony was detected echocardiographic and electrocardiographic methods.

The study showed that the presence of cardiac dyssynchrony is accompanied by significant increase concentrations of inflammatory markers (CRP ( $p=2\cdot 10^{-9}$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=4\cdot 10^{-6}$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,01596$ ), IL-6 ( $p=2\cdot 10^{-6}$ ) in patients. Also revealed statistically significant direct correlations between levels: Ts and CRP ( $r=0,604$ ;  $p<0,001$ ) and Ts-SD ( $r=0,611$ ;  $p<0,001$ ); TNF- $\alpha$  and Ts ( $r=0,585$ ;  $p<0,001$ ) and Ts-SD ( $r=0,561$ ;  $p<0,001$ ); IL-1 $\beta$  with the QRS ( $r=0,257$ ;  $p<0,05$ ), Ts ( $r=0,365$ ;  $p<0,001$ ), Ts-SD ( $r=0,350$ ;  $p<0,001$ ) and IVMD ( $r=0,272$ ;  $p<0,05$ ); IL-6 and Ts ( $r=0,744$ ;  $p<0,001$ ) and Ts-SD ( $r=0,744$ ;  $p<0,001$ ), which implies that the amplification of inflammation contributes to the further progression of myocardial dyssynchrony in patients with chronic heart failure of ischemic origin and type 2 diabetes.

**Keywords:** chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, inflammatory markers, myocardial dyssynchrony.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВОСПАЛЕНИЕМ И ДИССИНХРОНИЕЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

**Асоян И.Н., Бильченко А.В., Павлов С.Б.**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

В исследовании приняли участие 100 больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II-III функционального класса (NYHA) и сахарным диабетом типа 2. Концентрация сывороточных маркеров воспаления определялась с помощью иммуноферментного анализа. Диссинхрония сердца выявлялась эхокардиографическим и электрокардиографическим методами. Исследование показало, что диссинхронии сердца сопутствует достоверный рост концентраций маркеров воспаления (СРБ ( $p=2\cdot 10^{-9}$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p=4\cdot 10^{-6}$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,01596$ ), ИЛ-6 ( $p=2\cdot 10^{-6}$ ) у пациентов. Выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи между уровнями: СРБ и Ts ( $r=0,604$ ;  $p<0,001$ ) и Ts-SD ( $r=0,611$ ;  $p<0,001$ ); ФНО- $\alpha$  и Ts ( $r=0,585$ ;  $p<0,001$ ) и Ts-SD ( $r=0,561$ ;  $p<0,001$ ); ИЛ-1 $\beta$  с QRS ( $r=0,257$ ;  $p<0,05$ ), Ts ( $r=0,365$ ;  $p<0,001$ ), Ts-SD ( $r=0,350$ ;  $p<0,001$ ) и IVMD ( $r=0,272$ ;  $p<0,05$ ); ИЛ-6 с Ts ( $r=0,744$ ;  $p<0,001$ ) и Ts-SD ( $r=0,744$ ;  $p<0,001$ ), из чего следует, что усиление воспалительных процессов способствует дальнейшему прогрессированию диссинхронии миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2.

## რეზიუმე

ანთებისა და გულის დისსინქრონიის ურთიერთ-კავშირი ავადმყოფებში გულის ქრონიკული უკმარისობით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით

ი. ასოიანი, ა. ბილჩენკო, ს. პავლოვი

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევაში მონაწილეობდა 100 ავადმყოფი იშემიური გენეზის II-III ფუნქციური კლასის გულის ქრონიკული უკმარისობით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით. ანთების შრატისმიერი მარკერების კონცენტრაცია განისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით; გულის დისსინქრონია - ექოკარდიოგრაფიული და ელექტროკარდიოგრაფიული მეთოდებით. კვლევამ

აჩვენა, რომ გულის დისსინქრონიას თან ახლავს ანთების მარკერების კონცენტრაციის სარწმუნო ზრდა (C-რეაქტიული ცილა ( $p=2\cdot 10^{-9}$ ), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$  ( $p=4\cdot 10^{-6}$ ), ინტერლეიკინ-1 $\beta$  ( $p=0,01596$ ), ინტერლეიკინ-6 ( $p=2\cdot 10^{-6}$ ); ასევე, გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო პირდაპირი კორელაციური კავშირი შემდეგ დონეებს შორის: C-რეაქტიული ცილა და Ts ( $r=0,604$ ;  $p<0,001$ ) და Ts-SD ( $r=0,611$ ;  $p<0,001$ ); სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი- $\alpha$  და Ts ( $r=0,585$ ;  $p<0,001$ ) და Ts-SD ( $r=0,561$ ;  $p<0,001$ ); ინტერლეიკინ-1 $\beta$  და QRS ( $r=0,257$ ;  $p<0,05$ ), Ts ( $r=0,365$ ;  $p<0,001$ ), Ts-SD ( $r=0,350$ ;  $p<0,001$ ) და IVMD ( $r=0,272$ ;  $p<0,05$ ); ინტერლეიკინ-6 და Ts ( $r=0,744$ ;  $p<0,001$ ) და Ts-SD ( $r=0,744$ ;  $p<0,001$ ). კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ანთებითი პროცესების გაძლიერება განაპირობებს მიოკარდიუმის დისსინქრონიის პროგრესირებას ავადმყოფებში იშემიური გენეზის გულის ქრონიკული უკმარისობით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით.

## THE USEFULNESS OF MONITORING THE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH PERIPHERAL VERTIGO

<sup>1</sup>Sahin C., <sup>2</sup>Varim C., <sup>3</sup>Uyanik M.S., <sup>4</sup>Acar B.A., <sup>4</sup>Acar T., <sup>2</sup>Nalbant A.

<sup>1</sup>Sakarya Akyazi State Hospital, ENT Clinic; <sup>2</sup>Sakarya University Hospital, Department of Internal Medicine; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Haematology Clinic; <sup>4</sup>Department of Neurology, Sakarya, Turkey

Peripheral vertigo is one of the most common reasons for admission as an outpatient of otorhinolaryngology. Two of the most common reasons for a diagnosis of vertigo are benign positional paroxysmal vertigo (BPPV) and vestibular neuritis (VN) [17].

BPPV is the most common reason for vertigo [8]. It is characterized by paroxysmal and position-dependent acute attacks, due to positional changes of the head in relation to gravity. Diseases such as vertebrobasilar migraines, audio toxicity, head trauma and viral neuritis are some of the aetiological factors for the development of BPPV. BPPV is diagnosed by performing position tests for exclusion of other reasons for vertigo.

VN is the second most common reason for peripheral vertigo [17]. It is characterized by severe vertigo, nausea and emesis, in the absence of an acute peripheral neuronal disorder. VN can last from a period of days to several weeks. The coincidence of VN and BPPV has been demonstrated in the literature [3]. Diagnosis of VN is established via patient history, examination and by ruling out other reasons for vertigo.

Whole blood analysis supports our knowledge of the general inflammatory conditions of the patient. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a useful marker that demonstrates the general inflammatory condition. The presence of an elevated NLR has been demonstrated in thromboembolism, solid-organ tumours and cardiac diseases [7]. In otorhinolaryngology practice, the enhancement of use of the NLR with Bell's paralysis, and especially with acute hearing loss, was demonstrated [5,16].

The coincidence of the two most common reasons for peripheral vertigo, BPPV and VN has been demonstrated before. In the present study, we aimed to evaluate the NLR differences between the differential diagnoses and follow-up of BPPV and VN patients.

**Material and methods.** Patients admitted to the Sakarya Akyazi General Hospital between during the period April 2014 and August 2015 with complaints of acute vertigo were evaluated retrospectively. The study population comprised 20 patients diagnosed with BPPV and 20 patients diagnosed with VN.



Patients underwent general examination, with neurological and otorhinolaryngological examination. Blood biochemistry and whole blood analyses were performed. Cranial tomography was performed on all study patients. Criteria for the diagnosis of BPPV comprised the following: 1: acute vertigo attacks (lasting from minutes to hours), associated with the positional change of the patient's head, and 2: development of nystagmus after the latent period of the Dix Hallpike test and disappearance of nystagmus on repetition of the test. Diagnostic criteria for VN comprised: 1: acute onset of nausea and emesis attacks with vertigo (lasting from days to weeks); 2: prolongation of nystagmus with repetition of the Dix Hallpike test; 3: absence of hearing loss, ear fullness, tinnitus and the exclusion of aetiologically factors of central vertigo, and 4: observation of spontaneous horizontal nystagmus in the unaffected side.

The exclusion criteria comprised the presence of an acute/chronic ear infection history, chronic inflammatory immunological disorders, neurological diseases, hearing loss, ear fullness, Meniere disease and haematological diseases and malignancies. Patients using drugs such as steroids, anti-diabetic drugs, immunomodulatory drugs, chemotherapy drugs, antihistamine drugs, sedative drugs and analgesics were also excluded.

The following is a detailed explanation of the objectives and the protocol of the study, which was conducted in accordance with the ethical principles, stated in the Declaration of Helsinki and has been approved by the institutional ethics committee.

Peripheral venous sampling for whole blood analysis and blood biochemistry was performed between 08:00 and

09:00. Whole blood analyses were performed using the same device (ABOTT CELL DYN 3700). Whole blood analyses were performed on admission and on the seventh day of the first control after a period of fasting for at least eight hours.

Systemic neurological and otorhinolaryngological examinations were performed. Whole blood analysis results were evaluated retrospectively. The NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count per microliter ( $NLR = \text{neutrophils} (\times 10^3 \text{ per } \mu\text{l}) \div \text{lymphocytes} (\times 10^3 \text{ per } \mu\text{l})$ ).

Statistical analysis was performed using SPSS, version 19.0 for Windows (IBM, Armonk, NY). Descriptive data were expressed as means and standard deviation. The Kolmogorov-Smirnov test was used for a normality test. Mann Whitney-U tests were used to evaluate differences between the groups. The Wilcoxon test was used to evaluate differences between whole blood count parameters on admission and on the seventh day of admission, among the groups. For each test, a P value of .05 or less was treated as statistically significant.

**Results and thier duscussion.** Forty patients were included in the study (18 (45%) males, 22 (55%) females). The mean age was  $30.6 \pm 10.5$  (18-56).

Socio-demographic data and the entire blood results of the study population are demonstrated in Table 1. On admission, the NLR was  $1.4 \pm 0.8$ . The mean absolute neutrophil count was  $7300 \pm 4900/\text{mm}^3$ , and the mean absolute lymphocyte count was  $7300 \pm 4100/\text{mm}^3$ . On the seventh day of admission, the NLR was  $1.4 \pm 0.7$ , the mean absolute neutrophil count was  $4700 \pm 900/\text{mm}^3$ , and the mean absolute lymphocyte count was  $3500 \pm 900/\text{mm}^3$  (Table 1).

Table 1. Haemogram parameters of all patients

	Admission (Mean±Std. Dev.)	1st Week (Mean±Std. Dev.)	P
Haemoglobin (g/dl)	13.4±0.8	13.2±0.8	0.22
Haematocrit (%)	38.8±4.7	38.5±4	0.21
WBC (K/ul )	9.9±1.8	9.1±1.1	<b>0.04</b>
Neutrophil (K/ul )	4.9±1.2	4.7±0.9	0.17
Lymphocyte (K/ul )	4.1±1.5	3.5±0.9	0.20
NLR	1.4±0.8	1.4±0.7	0.19

Mean±Std. Dev. - mean±standard deviation; WBC - white blood cell, NLR - neutrophil to lymphocyte ratio

Table 2. Haemogram parameters of patients with Vestibular neuritis

	Admission (Mean±Std. Dev.)	1st Week (Mean±Std. Dev.)	P
Haemoglobin (g/dl)	12.9±0.8	13.2±0.7 g/dl	0.11
Haematocrit (%)	39.8±4.8	39±4.6	0.76
WBC (K/ul )	10.5±2.1	9.4±1.2	<b>&lt;0.001</b>
Neutrophil (K/ul )	4.7±1.1	4.3±0.6	<b>0.027</b>
Lymphocyte (K/ul )	5±1.2	4.1±0.7	<b>&lt;0.001</b>
NLR	0.9±0.2	1±0.1	<b>0.003</b>

At admission, in patients with VN, the WBC count was  $10500 \pm 2100/\text{mm}^3$ , the absolute neutrophil count was  $4700 \pm 1100/\text{mm}^3$ , the lymphocyte count was  $5000 \pm 1200/\text{mm}^3$ , and the NLR was  $0.9 \pm 0.2$ . On the seventh day of admission, in the same patients, the WBC count was  $9400 \pm 1200/\text{mm}^3$ , the absolute neutrophil count was  $4300 \pm 600/\text{mm}^3$ , the absolute lymphocyte count was  $4.1 \pm 0.7/\text{mm}^3$  and the NLR was  $1 \pm 0.1$  (Table 2).

Statistically significant changes between the WBC count, neutrophil count, lymphocyte count and the NLR were determined using the measurements made in a one-week interval between examinations of the VN group patients ( $p=0.027$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$  and  $p=0.03$ , respectively) (Table 2). There were no significant changes observed in haemoglobin and haematocrit values.

At admission, in patients with BPPV, the WBC count was  $9200 \pm 1300/\text{mm}^3$ , the absolute neutrophil count was  $5200 \pm 1200/\text{mm}^3$ , the lymphocyte count was  $3100 \pm 1200/\text{mm}^3$  and the NLR was  $1.9 \pm 0.9$ . On the seventh day of admission, their WBC count was  $8800 \pm 900/\text{mm}^3$ , the absolute neutrophil count was  $5100 \pm 900/\text{mm}^3$ , the absolute lymphocyte count was  $3000 \pm 800/\text{mm}^3$ , and the NLR was  $1.8 \pm 0.8$  (Table 3).

Statistically significant changes in the WBC count were determined in the measurements made in a one-week interval in the BPPV group ( $p=0.012$ ). There were no significant changes observed in haemoglobin and haematocrit values, neutrophil or lymphocyte counts or the NLR.

Statistically significant changes occurred in WBC count, lymphocyte count and the NLR between VN-BPPV groups after the initial measurement ( $p=0.047$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively). Significant changes were not observed in haemoglobin, haematocrit and neutrophil values (Table 4).

Statistically significant changes in neutrophil and lymphocyte counts and the NLR between VN-BPPV groups occurred one week after the first measurement ( $p=0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ , respectively) Significant changes were not observed in haemoglobin, haematocrit and WBC counts (Table 4).

The NLR was  $0.9 \pm 0.2$  in the VN group, and  $1.9 \pm 0.9$  for the BPPV group on admission. On the seventh day of admission, the NLR was  $1 \pm 0.1$  in the VN group, and  $1.8 \pm 0.8$  in patients of the BPPV group.

At admission, the lymphocyte count was higher in patients diagnosed with VN ( $5000 \pm 1200/\text{mm}^3$ ) than in patients with BPPV ( $3100 \pm 1200/\text{mm}^3$ ). On the seventh day of admission, the lymphocyte count in patients with VN was  $4100 \pm 700/\text{mm}^3$ , and in patients with BPPV -  $3000 \pm 800/\text{mm}^3$ . There was no difference in blood cell counts in patients diagnosed with VN on admission and the seventh day of admission.

The most important outcome of the present study was that the NLR was significantly higher in patients with BPPV compared with that in patients with VN; this ratio was

Table 3. Haemogram parameters of patients with BPPV

	Admission (Mean±Std. Dev.)	1st Week (Mean±Std. Dev.)	P
Haemoglobin (g/dl)	13.5±0.4	13.2±0.9	0.08
Haematocrit (%)	37.8±4.4	38±3.4	0.92
WBC (/mm <sup>3</sup> )	9200±1300	8.8±0.9	<b>0.012</b>
Neutrophil (K/ul)	5.2±1.2	5.1±0.9	0.304
Lymphocyte (K/ul)	3.1±1.2	3±0.8	0.376
NLR	1.9±0.9	1.8±0.8	0.952

Table 4. Comparison of Haemogram Parameters between patients with VN and BPPV

	Admission (Mean±Std. Dev.)		P	1st Week (Mean±Std. Dev.)		P
	VN	BPPV		VN	BPPV	
Haemoglobin	12.9±0.8	13.5±0.4	0.203	13.2±0.7	13.2±0.9	0.635
Haematocrit	39.8±4.8	37.8±4.4	0.677	39±4.6	38±3.4	0.828
WBC (K/ul)	10.5±2.1	9.2±1.3	0.047	9.4±1.2	8.8±0.9	0.14
Neutrophil (K/ul)	4.7±1.1	5.2±1.2	0.171	4.3±0.6	5.1±0.9	<b>0.005</b>
Lymphocyte (K/ul)	5±1.2	3.1±1.2	<b>&lt;0.001</b>	4.1±0.7	3±0.8	<b>&lt;0.001</b>
NLR	0.9±0.2	1.9±0.9	<b>&lt;0.001</b>	1±0.1	1.8±0.8	<b>&lt;0.001</b>

higher in the BPPV group than in the VN group in the first week after admission. The second most important result of this study was the demonstration of an elevation of the NLR in the VN group but not in the BPPV group on the seventh day of admission.

Canalolithiasis and cupulolithiasis were reported as two aetiological factors for BPPV [18]. Occurrence of BPPV was reported 1.5 times higher in females than in males, and it was mostly observed in the middle-aged patients. In an unrelated study, the aetiological factors were demonstrated as idiopathic (55.5%), migraine (11.8%), trauma (7.2%), inner ear disease (6.8%) and secondary to internal diseases (6.8%) [18].

There were several causative aetiological factors for VN. Viral infections, vascular neuritis and immunological diseases were known culprits [9]. In autopsy studies, Herpes simplex Type I virus was observed in the Scarpa's ganglion [1,13]. Viral serum titres were also elevated. Viruses were the most common aetiological factors, but it is not enough to fully determine the aetiology. From the vascular point of view, neuritis was associated with vascular inflammation. Reports demonstrated the association between acute phase reactants and VN [14]. As for the issue of inflammation, peripheral blood lymphocyte and neutrophil counts were found to be elevated, and neuritis was thought to be related to thrombosis and peripheral vascular insufficiency [11].

Whole blood analysis is associated with the general condition of the patient. Higher neutrophil counts were associated with inflammatory conditions and a low lymphocyte count was associated with higher organic stress [2]. The NLR is an inflammatory marker that has been studied abundantly in the recent years, for the use in differential diagnosis and follow-up of certain diseases. The NLR was evaluated in tinnitus, acute hearing loss, Bell's palsy and vertigo in otorhinolaryngology practice [10,15]. The NLR as an inflammatory marker has been shown to be associated with the prognosis of certain diseases [10]. The NLR is a cost-effective and easy to use marker that has a higher impact on diagnosis in certain conditions.

Viral infections were usually associated with a higher lymphocyte count and a lower neutrophil count [4]. Therefore, the NLR was expected to decrease in virus-associated conditions. The presence of an elevated NLR in VN was demonstrated via the literature search [12]. Some authors tried to explain this elevation by using ischemic theory. In the present study, the NLR was significantly lower in patients with VN than in those with BPPV. Our study strengthened the viral theory as an aetiological factor for VN. The differences between our study results and the recently published data could be explained by reference to different aetiological factors.

Recently, an NLR higher than in healthy controls, was observed in patients suffering from acute hearing loss [6]. Evaluation of the NLR via a serial approach could be useful for evaluating the progression of the underlying inflammatory condition. In our study, the NLR in the VN group demonstrated significant differences. There was no difference in the NLR markers in BPPV patients. Therefore, the NLR could be used in certain conditions of vertigo in order to evaluate the disease's progression.

The limitations of our study were its cross-sectional design, the fact that more specific tests, like VHIT and VNG, could not be used to evaluate vertigo and the limited time available for the second evaluation. Further prospective studies to evaluate the association between the NLR and both the diagnosis and prognosis of peripheral vertigo are needed.

A study of the association between the NLR and VN had been only conducted between VN patients and healthy controls [12]. In the present study, the NLR was evaluated between the most common types of peripheral vertigo. The NLR was found to be lower in patients with VN than in those with BPPV. The NLR could be regarded as an easy, cost-effective tool for evaluating the differential diagnoses of peripheral vertigo. On the other hand, it could be used to evaluate the progression of an underlying inflammatory condition associated with the aetiological factor of peripheral vertigo.

## REFERENCES

1. Arbusow V, Strupp M, Wasicky R, Horn AK, Schulz P, Brandt T. Detection of herpes simplex virus type 1 in human vestibular nuclei. *Neurology* 2000;55:880–882.
2. Ayalew T, Curtis AH, David JI. How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clin Proc* 2005;80:923–936.
3. Balatsouras DG, Koukoutsis G, Ganelis P, Economou NC, Moukos A, Aspris A, Katotomichelakis M. Benign paroxysmal positional vertigo secondary to vestibular neuritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271:919–24.
4. Balta S, Demirkol S, Unlu M, Arslan Z, Celik T. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *Br J Cancer.* 2013;109:3125–6.
5. Bucak A, Ulu S, Oruc S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope* 2014;124:1678–81.
6. Chung JH, Lim J, Jeong JH, Kim KR, Park CW, Lee SH. The significance of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in vestibular neuritis. *Laryngoscope.* 2015;125:257–61.
7. Ferroni P, Riondino S, Formica V, et al. Venous thromboembolism risk prediction in ambulatory cancer patients: clinical significance of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio. *Int J Cancer* 2015;136:1234–40.

8. Furman JM, Cass SP. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med.* 1999; 341:1590–6.
9. Greco A, Macri GF, Gallo A, et al. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J Immunol Res.* 2014; 459–48.
10. Kum RO, Yurtsever Kum N, Ozcan M, Yilmaz YF, Gungor V, Unal A, Ciliz DS. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in Bell's palsy and its correlation with facial nerve enhancement on MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1):130–5.
11. Kassner SS, Schöttler S, Bonaterra GA, Stern-Straeter J, Hormann K, Kinscherf R, Gössler UR. Proinflammatory activation of peripheral blood mononuclear cells in patients with vestibular neuritis. *Audiol Neurotol.* 2011;16:242–7.
12. Lopez-Gonzalez MA, Abrante A, Lopez-Lorente C, Gomez A, Dominguez E, Esteban F. Acute-phase inflammatory response in idiopathic sudden deafness: pathogenic implications. *Int J Otolaryngol.* 2012; 21659
13. Matsuo T. Vestibular neuronitis serum and CSF virus antibody titer. *Auris Nasus Larynx* 1986;13:11–34.
14. Milionis HJ, Mittari V, Exarchakos G, Kalaitzidis R, Skevas AT, Elisaf MS. Lipoprotein (a) and acute-phase response in patients with vestibular neuronitis. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:1045–50.
15. Ozbay I, Kahraman C, Balıkcı H, Kucur C, Kahraman NK, Ozkaya DP, Oghan F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe tinnitus: prospective, controlled clinical study. *J Laryngol Otol.* 2015;129:544–7.
16. Özler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg.* 2014;25:260–3.
17. Wiperman J. Dizziness and vertigo. *Prim Care.* 2014;41:115–31.
18. Yetiser S, Ince D. Demographic analysis of benign paroxysmal positional vertigo as a common public health problem. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5:50–3.

## SUMMARY

### THE USEFULNESS OF MONITORING THE NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH PERIPHERAL VERTIGO

<sup>1</sup>Sahin C., <sup>2</sup>Varim C., <sup>3</sup>Uyanik M.S., <sup>4</sup>Acar B.A.,  
<sup>4</sup>Acar T., <sup>2</sup>Nalbant A.

<sup>1</sup>Sakarya Akyazi State Hospital, ENT Clinic; <sup>2</sup>Sakarya University Hospital, Department of Internal Medicine; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Haematology Clinic; <sup>4</sup>Department of Neurology, Sakarya, Turkey

The purpose of this study was to evaluate the usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in a differential diagnosis and follow-up of patients with peripheral vertigo. Twenty patients with benign positional paroxysmal vertigo (BPPV) and 20 patients diagnosed with vestibular neuritis (VN) were included in the study. Serum samples were

analysed at the initial presentation and on the seventh day of admission retrospectively.

The WBC (white blood cell) count was  $10500 \pm 2100 / \text{mm}^3$ , the neutrophil count was  $4700 \pm 1100 / \text{mm}^3$ , the lymphocyte count was  $5000 \pm 1200 / \text{mm}^3$  and the NLR was  $0.9 \pm 0.2$  in the VN group. In patients with BPPV, the WBC count was  $9200 \pm 1300 / \text{mm}^3$ , the neutrophil count was  $5200 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , the lymphocyte count was  $3100 \pm 1200 / \text{mm}^3$  and the NLR was  $1.9 \pm 0.9$ .

The NLR was lower in patients with VN than in patients diagnosed with BPPV. The WBC and lymphocyte count was significantly higher in the patients with VN than in the patients diagnosed with BPPV. Within the first week of admission, the WBC and lymphocyte counts in patients with VN decreased, and the NLR was more elevated than at the admission. It is highly recommended that NLR is used in the diagnosis and follow-up of the most commonly observed aetiological factors of peripheral vertigo, BPPV and VN.

**Keywords:** Benign positional paroxysmal vertigo, vestibular neuritis, neutrophil to lymphocyte ratio.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОНИТОРИНГА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СООТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕМ

<sup>1</sup>Сахин Дж., <sup>2</sup>Варым Дж., <sup>3</sup>Уянык М., <sup>4</sup>Аджар Б.,  
<sup>4</sup>Аджар Т., <sup>2</sup>Налбант А.

<sup>1</sup>Государственная больница Акъязы, ENT клиника, Сакаръя; <sup>2</sup>Госпиталь университета Сакаръя, отделение внутренней медицины; <sup>3</sup>Гематологическая клиника, отделение внутренней медицины; <sup>4</sup>отделение неврологии, Сакаръя, Турция

Целью данного исследования явилась оценка эффективности использования показателя соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (СНЛ) в дифференциальной диагностике и последующем наблюдении пациентов с периферическим головокружением.

В исследование были включены 20 пациентов с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ) и 20 пациентов с диагнозом вестибулярного неврита (ВН). Анализы сыворотки крови были проведены при поступлении пациентов и на седьмой день приема, соответственно.

В группе ВН количество лейкоцитов составило  $10500 \pm 2100 / \text{mm}^3$ , число нейтрофилов -  $4700 \pm 1100 / \text{mm}^3$ , число лимфоцитов -  $5000 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , СНЛ составило  $0,9 \pm 0,2$ . У больных с ДППГ количество лейкоцитов

составило  $9200 \pm 1300 / \text{mm}^3$ , число нейтрофилов -  $5200 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , лимфоцитов -  $3100 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , СНЛ -  $1,9 \pm 0,9$ .

У больных ВН СНЛ было ниже, чем у пациентов с диагнозом ДППГ. Количество лейкоцитов и лимфоцитов было достоверно выше у больных с ВН, чем у пациентов с диагнозом ДППГ. В течение первой

недели после поступления, количество лейкоцитов и лимфоцитов у больных с ВН уменьшилось, а показатель СНЛ был более высокий, чем при поступлении. Авторы рекомендуют использование показателя СНЛ в диагностике и последующем мониторинге пациентов с наиболее часто наблюдаемыми этиологическими факторами периферического головокращения, ДППГ и ВН.

### რეზიუმე

ნეიტროფილების და ლიმფოციტების შეფარდების მაჩვენებლის მონიტორინგის გამოყენება პაციენტებში პერიფერიული თავბრუსხვევით

<sup>1</sup>ჯ. სახინი, <sup>2</sup>ჯ. ვარიმი, <sup>3</sup>მ. უიანიკი, <sup>4</sup>ბ. აკარი,  
<sup>4</sup>ტ. აკარი, <sup>4</sup>ა. ნაღბანტი

<sup>1</sup>საკარია აკიაზი სახელმწიფო ჰოსპიტალი; ENT კლინიკა; <sup>2</sup>საკარიას საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი; <sup>3</sup>ჰემატოლოგიური კლინიკა, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი; <sup>4</sup>ნევროლოგიის დეპარტამენტი, საკარია, თურქეთი

კვლევს მიზანს წარმოადგენდა ნეიტროფილების და ლიმფოციტების შეფარდების (ნლშ) მაჩვენებლის გამოყენების ეფექტურობის შეფასება პერიფერიული თავბრუსხვევით პაციენტების დიფერენციულ დიაგნოსტიკასა და შემდგომი დაკვირვების პროცესში.

კვლევაში ჩართული იყო ოცი პაციენტი კეთილთვისებიანი პაროქსიზმული პოზიციური თავბრუსხვევით (კპპთ) და ოცი პაციენტი ვესტიბულური ნევრიტის (ვნ) დიაგნოზით. სისხლის შრატის ანალიზი ჩატარდა პაციენტების მიღებისას და მიღებიდან მეშვიდე დღეს.

ვნ-ს ჯგუფში ლეიკოციტების რაოდენობა შეადგენდა  $10500 \pm 2100 / \text{mm}^3$ , ნეიტროფილების -  $4700 \pm 1100 / \text{mm}^3$ , ლიმფოციტების -  $5000 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , ნლშ -  $0,9 \pm 0,2$ . კპპთ-ს ჯგუფში ლეიკოციტების რაოდენობა იყო

$9200 \pm 1300 / \text{mm}^3$ , ნეიტროფილების -  $5200 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , ლიმფოციტების -  $3100 \pm 1200 / \text{mm}^3$ , ნლშ -  $1,9 \pm 0,9$ .

ვნ-ის ჯგუფში ნლშ იყო ნაკლები, კპპთ-ს ჯგუფთან შედარებით. ლეიკოციტების და ლიმფოციტების რაოდენობა კი ვნ-ს ჯგუფში სარწმუნოდ მაღალი იყო, კპპთ-ს ჯგუფთან შედარებით. პაციენტების შემოსვლის შემდგომ პირველი კვირის განმავლობაში ვნ-ის ჯგუფში ლეიკოციტების და ლიმფოციტების რაოდენობა შემცირდა, ხოლო ნლშ-ის მაჩვენებელი შემოსვლის პერიოდის მაჩვენებელზე მეტი იყო.

ავტორებს მიზანშეწონილად მიჩნიათ ნლშ-ს მაჩვენებლის გამოყენება პერიფერიული თავბრუსხვევის ეტიოლოგიური ფაქტორების მაღალი სიხშირის, ასევე, კპპთ-ს და ვნ-ის მქონე პაციენტების დიაგნოსტიკასა და შემდგომ მონიტორინგში.

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ КОАГУЛЯЦИОННОГО ФАКТОРА V (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Чиковани М.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
Педиатрическая академическая клиника им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия*

Наследственный дефицит коагуляционного фактора (Ф.) V - редкая коагулопатия, которая впервые описана R.A. Owren в 1947 г. у женщины с геморрагическими проявлениями с 3-летнего возраста [1].

Болезнь известна под названием парагемофилия (П), а фактор V получил обозначение: лабильный фактор, проакцеллерин, АС-глобулин.

В литературе описано около 100 больных и семей с наследственным дефицитом Ф.V, частота встречаемости 5:1 млн. населения [1,2,5].

Ф.V-гликопротеин является компонентом протромбинового комплекса, синтезируется в мегакариоцитах и гепатоцитах (не зависит от витамина К) и по многим свойствам схож с Ф.VIII – он лабилен, плохо сохраняется в консервированной крови и плазме, почти полностью утилизируется в процессе свертывания крови, период полураспада - 16 часов [7]. О генетическом родстве факторов V и VIII свидетельствует наличие коагулопатий, характеризующихся сочетанием дефицита Ф.V и Ф.VIII (генетический дефект на 18 хромосоме), а также Ф.V и болезни Виллебранда [7,8]. Существует гипотеза о связи недостаточного синтеза факторов V и VIII у детей с избытком активированного протеина С -ингибитора этих факторов, в основе чего лежит мутация Лейдена, которая наблюдается у 5% лиц кавказоидной популяции, у 3-8% северных европейцев является риск фактором развития венозного тромбоза [3,7].

Уровень Ф.V, как и I, VII, VIII, IX и XIII повышается у здоровых лиц гериатрического возраста, что способствует повышению риска тромбоза [2].

Свертывание крови - сложный, ступенчатый процесс, изучение которого осуществляется последовательным анализом коагуляционных методов. Однако, установление диагноза коагулопатии невозможно без четкого представления о взаимодействии коагуляционных факторов в сложном процессе свертывания крови, в котором принимают участие 16 коагуляционных факторов. Среди них 9-энзимов (зимогены), циркулирующие в неактивной форме и 7 кофакторов, способствующих стабилизации энзимов. Превращение фибриногена в фибрин происходит с помощью тромбина. Имеется его неактивный предшественник – протромбин, активация которого происходит как по «внешнему механизму»

свёртывания крови, так и по внутреннему. В обоих случаях участвует Ф.V, как активатор Ф.X (его протромбиназная активность низкая, усиливается с помощью Ф.V в 1000-раз), который подключается на поздних стадиях формирования тромбопластина и превращает протромбин (Ф.П) в тромбин. Поэтому при дефиците Ф.V наблюдаются нарушения как «внешнего», так и «внутреннего» механизмов коагуляции [2,7].

20% всего содержащегося в организме Ф.V концентрируется в α-гранулах тромбоцитов. Поэтому при дефиците Ф.V, при нормальной функции тромбоцитов, возможно пролонгирование процесса кровотока (в таких случаях рекомендуют переливание тромбоконцентрата) [6].

Синтез Ф.V контролируется геном, находящимся на хромосоме 1. Дефицит Ф.V связан либо с гомозиготным наследованием, либо с комбинацией аномальных аллелей (идентифицировано 22 мутации) [7]. Частота гомозиготов 1:1 млн. жителей в общей популяции. Кровоточивостью страдают в основном гомозиготы [5,6].

Клинические проявления парагемофилии обычно начинаются в возрасте 6-7 лет, иногда в период смены зубов. Выраженность геморрагического синдрома зависит от степени дефицита Ф.V и наличия нарушений в других звеньях гемостаза. Наиболее характерны петехиально-пятнистый или микроциркуляторный типы кровоточивости, носовые и десневые кровотечения, мено- и метроррагии, кровоизлияния в слизистые оболочки. Возможно кровотечение из пупочного канатика, кровавая рвота, мелена, кровоизлияние в головной мозг у новорожденных, кровотечения при родах. Внутримышечные гематомы, кровоизлияния в суставы и внутренние органы не характерны. Иногда дефицит Ф.V ассоциируется с другими аномалиями: синдактилией, удвоенной почкой, наследственным сфероцитозом. Гетерозиготы по дефициту Ф.V, как правило, асимптомны. У них редко наблюдаются носовые кровотечения [1,2,5].

При исследовании коагулограммы для дефицита Ф.V, в основном, характерно нарушение основного пути свертывания крови (протромбиназная активность), что проявляется в увеличении времени свертывания крови, активированного парциального тромбопластинового времени (АРТТ), протромбинового времени (DT), снижении протромбинового индекса (PI), при нормальных показателях тромбинового времени (ТТ)

и фибриногена (Fibr). Диагноз верифицируется количественным определением Ф.V. Для уточнения диагноза необходимо определение факторов II, VII, X, VIII и Виллебранда [2,6].

Уровень Ф.V в плазме <2% соответствует тяжелой форме болезни, особенно в сочетании с недостаточностью Ф.VIII, 2-6% - средней тяжести, 6-16% - легкой. При более высоких показателях кровоточивость как спонтанная, так и после травм и хирургических вмешательств не возникает [1,5].

*Лечение парагемофилии (II):* заместительная терапия проводится свежесамороженной и антигемофильной плазмой в дозе 15 мл/кг каждые 12-15 часов (в качестве донора использование родственников I степени не рекомендуется, т.к. у них может быть латентная форма болезни). В urgentных случаях возможно прямое переливание крови донора реципиенту. При абдоминальных хирургических операциях необходимо повышать уровень Ф.V до 25-30%, при ортопедических манипуляциях и экстракции зубов - до 15-20%, что достигается при переливании плазмы 15-25 мл/кг, в последствии 10-15 мл/кг каждые 12 часов за 1-2 дня до операции. Локальная и неспецифическая терапия проводится аминокaproновой кислотой [1,2,5].

Течение II легкой и средней тяжести обычно благоприятное. При рецидивирующих формах с кровотечениями необходимо проводить заместительную терапию плазмой [2].

Ниже приводится случай больной парагемофилией девочки.

Больная М.К. (ист. №701) 5 лет (род. 30.08.2010 г.) постоянно проживающая в г. Лагодехи, поступила в департамент критической медицины Педиатрической академической клиники им. Г. Жвания Тбилисского государственного медицинского университета 24.01.2016 в тяжелом состоянии с гиповолемией и кровотечением из языка.

Со слов матери 02.01.16 девочка получила травму языка, прикусив его собственными зубами в результате удара в голову. Началось незначительное кровотечение, к врачу не обращались. Спустя 5 дней после удара при повторном кровотечении больная проконсультирована челюстно-лицевым хирургом, рана зашита, кровотечение прекратилось, пациентка выписана; 16.01.16 повторно госпитализирована по поводу сильного кровотечения из языка, рану обработали и ушили, интенсивность кровотечения снизилась, однако не прекратилось. По просьбе родителей девочка была выписана. Ввиду болезненности раны языка, пациентка не принимала пищу, ослабла, язык продолжал кровоточить и в тяжелом состоянии

больная 24.01.16 г. была доставлена в нашу клинику.

На основании анамнеза установлено: пациентка редко болеет, однако у нее с раннего детского возраста часто наблюдались синячки на нижних конечностях, что связывали с травмой. При опросе родственников I и II степени выявлено, что у отца в детстве часто отмечались кровотечения из носа.

При поступлении в клинику состояние больной классифицировано как тяжелое. Девочка астенического телосложения, худощавая. Температура тела 36°C, P-120', R-30', TA-88/48 мм.рт.ст. Наблюдались сильная слабость, адинамия, кожа - бледная, сухая, мраморная, чистая, тургор снижен, глаза впалые, нос заострен, конечности холодные, шейные и подчелюстные лимфатические узлы умеренно увеличены (справа), подвижные, безболезненные. При осмотре ротовой полости в средней третьей части языка, с правой стороны ушная, диффузно кровоточащая рана.

Со стороны дыхательной системы изменений не выявлено, тоны сердца слегка приглушены, живот мягкий, при пальпации безболезненный, размеры печени и селезенки в пределах возрастной нормы, дефекация темно-коричневыми массами. Проведены лабораторно-инструментальные исследования (таблица 1).

Таблица 1. Общий анализ крови больной К.М. (24.01.16. 12<sup>00</sup>)

Нб -10г/дл ЭР - 3,810 <sup>12</sup> Нт - 32% Лейк.- 6X10 <sup>9</sup> Тр - 400X10 <sup>9</sup> СОЭ - 8мм/ч	Нейтрофилы: п - 9%, с - 70% (4,7X10 <sup>9</sup> ) Л - 12% (0,7X10 <sup>9</sup> ) М- 5% Э - 4%
---	--

Время свертывания крови (по Сухареву) нач.2' (N), окончание 5'40''(↑). Длительность кровотечения 5'20'' (↑) (24.01.16. 12<sup>00</sup>).

Таблица 2. Коагулограмма больной К.М. (24.01.16. 12<sup>00</sup>)

APTT PT PI INR Fibr	79'' (↑) 29,8'' (↑) 26,2%( ↓) 2,22 (↑) 2,7 г/л (N)
---------------------------------	--

Таблица 3. Коагулограмма больной К.М. (25.01.16. 8<sup>00</sup>)

APTT PT PI INR Fibr	42'' (N) 22,4'' (↑) 43,1%( ↓) 1,68 (↑) 2,8 г/л (N)
---------------------------------	--

Проведена консультация челюстно-лицевого хирурга. DS: Рана языка, диффузное кровотечение. Под местной анестезией остановка кровотечения произведена путём электрокоагуляции – кровотечение прекращено.

Биохимический анализ крови (25.01.16) - билирубин, ALT, AST, GGT, ALP – в пределах возрастной нормы. Общий анализ мочи – без отклонений. Показатели Hb и Ht (24.01.16. 20<sup>00</sup>) снизились (8,6 г/дл и 25,3%, соответственно). Кал получить не удалось.

В динамике время свёртывания крови и длительность кровотечения (25.01.16. 8<sup>00</sup>) в пределах нормы. 25.01.16. 8<sup>00</sup> Hb -9,6г/дл, Ht -27,9%, тромбоциты 352X10<sup>9</sup>.

Таблица 4. Коагулограмма больной К.М. (26.01.16. 14<sup>00</sup>)

APTT	41'' (N)
PT	21,2'' (↑)
PI	47,5%(↓)
INR	1,59 (↑)
Fibr	2,95 г/л (N)

Таблица 5. Коагулограмма больной К.М. (02.02.16. )

APTT	50,5'' (↑)
PT	34,5'' (↑)
PI	19,1% (↓)
INR	2,58,0 (↑)
Fibr	2,8 г/л (N)

Время свёртывания крови и длительность кровотечения (26.01.16. 14<sup>00</sup>) в пределах нормы. 26.01.16. Hb -9,9г/дл, Ht -29,3%, тромбоциты 367X10<sup>9</sup>.

На основании анамнестических, клинических и параклинических данных, в частности возраст больной, кожный геморрагический синдром с раннего детства, неконтролируемое, пролонгированное неадекватное травме кровотечение из раны языка, плохо поддающееся хирургическому лечению, стойкая гипокоагуляция (нарушение основного пути свёртывания крови), частично скоррегированная после неоднократного переливания плазмы, а также эпизоды эпистаксиса у отца девочки вызвали подозрение на наличие наследственной коагулопатии. Пациентке рекомендовано исследование факторов V, II, VII, X, VIII и Виллебранда.

Больной проведено лечение: переливание свежезамороженной плазмы (в первые сутки дважды, в последующие - один раз), кристаллоидных растворов, а также терапия викасолом, дициноном, транестатом, рана языка наблюдалась хирургом.

Состояние пациентки улучшилось, стала нормоволемична, кровотечение из языка прекратилось, начала принимать жидкую пищу и 26.01.16. была выписана.

После выписки по рекомендации хирурга назначена щадящая диета и режим, полоскание полости рта настоем ромашки и облепиховым маслом, продолжалось лечение дициноном и транестатом. Спустя неделю, при амбулаторном осмотре, состояние больной стабильное, кровотечения не наблюдалось, исследование коагулограммы показало гипокоагуляцию.

При амбулаторной консультации 12.02.16 и 17.03.16 - гипокоагуляция сохранялась. Пациентке проведено исследование факторов V, VII, VIII и Виллебранда: выявлено снижение плазменного Ф.V до 9%, что позволило установить диагноз наследственного дефицита плазменного фактора V. К сожалению родственников больной исследовать не удалось. Пациентка была направлена в центр гемофилии для дальнейшего наблюдения.

Таким образом, парагемофилия является наследственным дефицитом коагуляционного Ф.V, редкое заболевание крови. Совокупность анамнестических и клинических признаков, подтвержденная данными лабораторных исследований, позволила установить диагноз наследственного дефицита плазменного фактора V. Для диагностики коагулопатий необходим дифференцированный подход в каждом конкретном случае и проведение специальных исследований на каждой ступени гемостаза, постоянный мониторинг больных. Вышеизложенное обеспечит предупреждение тяжелых геморрагических проявлений и улучшение качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. С.-Петербург: 2009; 296-310, 525-535.
2. Баркаган З.С. В кн. "Руководство по гематологии" под ред. А.И. Воробьева. М.: 2005; т. 3: 16-22, 76-78.
3. Gardner J. Factor V Leiden with deep venous thrombosis. Clin. Lab. Sai. 2003; 16(1): 6-9.
4. Mazzone D., Fichera A., Pratico G. Combined congenital deficiency of factor V and factor VIII. Acta Haematol. 2002; 68(4): 337-338.
5. Miletich J.P., Majerus D.N., Majerus P.N. et al. Patients with congenital factor V deficiency. J. Clin. Invest. 1988; 62: 824-831.
6. Rodak B.F., Fritsma G.A., Keohane E.M. Hematology. Clin. Principles and Applications. 2012. 4-ed.: 416-429.
7. Rodgers G.P., Young N. The Bethesda Handbook of Clin. Hematol. 2010. 2-nd ed. 265-266, 297-299.
8. Turgeon M.L. Clin. Hematology –Theory and Procedures. 2012; 5-th ed.: 410-414.



## SUMMARY

### CONGENITAL DEFICIENCY OF COAGULATION FACTOR V

**Kvezereli-Kopadze M., Kvezereli-Kopadze A., Chikovani M.**

*Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatric Academic Clinic, Tbilisi, Georgia*

The study was designed to investigate the 5 year old girl with rare bleeding disorder –deficiency of coagulation factor V. The diagnosis was based on detail family history, physical examination and para-clinical data analyses. The age of patient, purpura, this has been detected from early age, positive family history, non-controlled, longtime bleeding, inadequate trauma of the tongue, which did not resolve after surgery, strong hypocoagulation, which was slightly improved, after several plasma transfusions. This allowed us to suggest the existence of the congenital coagulopathy, which was confirmed by the investigation of coagulation factors - particularly the deficiency of factor V was detected.

**Keywords:** bleeding disorders, congenital coagulopathy, factor V deficiency.

## РЕЗЮМЕ

### НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ДЕФИЦИТ КОАГУЛЯЦИОННОГО ФАКТОРА V

**Квезерели-Копадзе М.А., Квезерели-Копадзе А.Н., Чиковани М.М.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Педиатрическая академическая клиника им. Г. Жвания, Тбилиси, Грузия*

В работе приведены результаты собственных наблюдений больной девочки 5 лет с редкой патологией крови

- наследственным дефицитом коагуляционного фактора V. На основании обобщения анамнестических, клинических и параклинических данных - возраст больной, кожный геморрагический синдром с раннего детства, неконтролируемое, пролонгированное, неадекватное травме кровотечение из раны языка, плохо поддающееся хирургическому лечению, стойкая гипокоагуляция, частично скоррегированная после неоднократного переливания плазмы и наличие эпизодов эпистаксиса у отца девочки, возникло подозрение на наследственную коагулопатию, что подтвердилось исследованием коагуляционных факторов - был выявлен дефицит фактора V.

## რეზიუმე

V კოაგულაციური ფაქტორის მემკვიდრეობითი დეფიციტი

მ. კვეზერელი-კოპაძე, ა. კვეზერელი-კოპაძე, მ. ჩიქოვანი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ. ჯვანიას სახ. პედიატრიის აკად. კლინიკა, თბილისი, საქართველო

შრომაში მოყვანილია საკუთარი დაკვირვების შედეგები 5 წლის გოგონაზე სისხლის იშვიათი დაავადებით - V ფაქტორის მემკვიდრეობითი დეფიციტით. ანამნეზური, კლინიკური და პარაკლინიკური მონაცემების შეჯერებამ – პაციენტის ასაკი, კანის ჰემორაგიული სინდრომი ადრეული ბავშვობიდან, პოზიტიური ოჯახური ანამნეზი, პროლონგირებული, არაკონტროლირებადი, ტრავმის არაადეკვატური, სისხლდენა ენის ჭრილობიდან, რომელიც ცუდად დაექვემდებარა ქირურგიულ მკურნალობას, მყარი ჰიპოკოაგულაცია, რომელიც ნაწილობრივ გამოსწორდა პლაზმის მრავალჯერადი გადასხმის შემდეგ, ეპისტაქსისის ეპიზოდები გოგონას მამის ანამნეზში - განაპირობა ეჭვი მემკვიდრეობით კოაგულოპათიაზე, რაც დადასტურდა კოაგულაციური ფაქტორების კვლევით - დადგენილ იქნა V ფაქტორის დეფიციტი.

## IMMUNE CHANGES IN NEWBORN INFANTS WITH GASTROINTESTINAL FAILURE REQUIRING INTENSIVE CARE

Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E.

*Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine*

In 2015, the World Health Organization presented the Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health 2016-2030 *Every Woman Every Child*, the global realisation of which will allow to reduce poverty and increase the economic productivity. Within this strategy, *Every Newborn* Initiative has been developed in order to decrease the significant number of preventable deaths during the neonatal period. Virtually all newborn infants, who are at risk of lethal outcome, are patients of neonatal intensive care units [1,13,15,16]. Therefore, developmental care and survival of the newborns are the guarantee of the existence and wellbeing of mankind; and the optimization of the intensive care for these patients is one of the key mechanisms for achieving universal human values.

Patients requiring intensive care have a certain degree of immune deficiency. The classic links of critical condition pathogenesis – hypoxia and ischemia – form the alteration of tissues. Damage to tissues triggers two variants of immune response: non-controlled systemic inflammation, the driving force for which is the launch of the cascade of interleukins and impaired cellular immune functions. In adults, immune disorders develop with following stages: acute-phase response, anergy, infection, multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [11,12].

In newborns, the classic way of developing such impairments is impossible because of such anatomic and physiological features as a high absolute content of T-suppressor and a low activity of natural killers, decrease in chemotactic response and the bactericidal action of phagocytes, lowered concentration of immunoglobulins M, A, a range of interleukins, cell growth and tumour necrosis factors.

Taking into account the microbial colonization of the organism that had begun immediately after birth, actually, against the background of immunodeficiency, it can be assumed that newborns are threatened by the development of systemic pathological conditions caused by infectious aggression. In critical conditions, the gastrointestinal tract is considered to be the main source of such aggression, which in newborns is additionally contributed by the absence of endogenous secretory immunoglobulins of mucous membranes, neutral pH value of gastric juice, a low motor and enzymatic activity of intestines, an active absorption via transcytosis [5,6].

The purpose of the study was establishing pathophysiological immune changes in newborns with gastrointestinal failure syndrome (GIFS) requiring intensive care.

The objectives:

1. To record the frequency of GIFS registration in newborns requiring intensive care, its contribution to MODS and sepsis development;
2. To determine the changes in the quantitative and qualitative composition, functional status of lymphocytes and their role in the development of septic response in newborns with GIFS requiring intensive care;
3. To establish the nature and immune mechanisms of the GIFS influence on the severity of the condition of newborns requiring intensive care.

**Material and methods.** Medical documentation was analysed and 64 newborns were assessed. The examined newborns were undergoing treatment for conditions belonging to such categories of the International Classification of Diseases, version 10, as P20 «Intrauterine hypoxia», P21 «Birth asphyxia» (n=22; 34.4%) и P23 «Congenital pneumonia», P35-P39 «Infections specific to the perinatal period» (n=42; 65.6%). Among them, 44 newborns were patients of Intensive Care Units (index group), who subsequently were divided depending on the presence of GIFS; 20 were patients of Neonatal Pathology Units (control group). The groups were comparable by age, sex representation and the nature of the underlying disease.

Before the study initiation, the informed consents from the children's statutory representatives were obtained, as well as the approval from the Ethics and Bioethics Committee of the *Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"*. During the study, the patients' rights were respected in compliance with the Declaration of Helsinki of 1975 as revised in 2005.

Manifestations of sepsis were recorded in the newborns according to the current international recommendations [5], as well as the severity of the condition using the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System [17], the presence of MODS (including GIFS) on the base of the previously defined criteria [9].

The analysis of the white blood cell differential was performed by the unified counting procedure in an automatic counter.

The expression of clusters of T-helper (CD4+) and T-suppressor (CD8+) cell differentiation and apoptosis (of CD95+) was determined by flow cytometry EPIX XL-MCL (*Beckman Coulter*, USA) using fluoresceinized monoclonal antibodies to the CD4+, CD8+ and

Table. Qualitative Characteristics of Lymphocytes in the Study Groups of Newborns

Index	Groups of patients, (n)	M±m	Me	50L-50U	U <sup>1-3</sup> U <sup>2-3</sup>	p <sup>1-3</sup> p <sup>2-3</sup>
CD4+, %	Index group with GIFS <sup>1</sup> , (n=17)	17.8±2.1	17	10.5-23	27.5 64	0.03 0.7
	Index group without GIFS <sup>2</sup> , (n=20)	25.7±3.1	24	14.5-33		
	Control group <sup>3</sup> , (n=18)	36±3.4	38.5	24-44		
CD8+, %	Index group with GIFS <sup>1</sup> , (n=17)	12.6±1	11	9-15	51 64	0.5 0.7
	Index group without GIFS <sup>2</sup> , (n=20)	12.7±2.2	8	6-18		
	Control group <sup>3</sup> , (n=18)	12.2±1.1	11	9-16		
IRI, RVU	Index group with GIFS <sup>1</sup> , (n=17)	1.4±0.3	1.5	1-3.5	25 60	0.01 0.5
	Index group without GIFS <sup>2</sup> , (n=20)	2.9±0.4	2.6	1.3-3.4		
	Control group <sup>3</sup> , (n=18)	3.2±0.3	2.7	2.2-3.6		

CD95+ (Sorbent, Russia). Direct study of cytotoxic fraction of CD8 + was not carried out.

The overall performance indicator for lymphocytic immune link was calculated using immunoregulatory index (IRI), which is the CD4+/CD8+ ratio.

The serum concentration of interleukin-1 in the blood of the newborns was evaluated using enzyme immunoassay test system according to the manufacturer's protocols (innovation and research company Cytokine, Russia).

The level of Toll-like receptor 2 gene expression was evaluated by reverse transcription-polymerase chain reaction with the use of the RIBO-zol-B reagent kit (AmpliSens, Russia) in the present of SYBR Green I dye. Beta-actin gene was used as the efferent gene [3].

The statistical data analysis was performed by descriptive and non-parametric statistical tests using the number of observations (n), calculating the arithmetic mean (M), non-sampling error (m), median (Me), quartile range (50L-50U), Pearson's chi-squared test ( $\chi^2$ ), Mann-Whitney-Wilcoxon test (U), Spearman's rank correlation coefficient (R) with the margin of error probability (p) at least 0.05 [7].

**Results and their discussion.** The analyses of the obtained data has shown that in 44 newborns requiring intensive care the frequency of GIFS registration was 40.9% (n=18). This syndrome was not once registered among the newborns of the Neonatal Pathology Unit.

In critically ill patients, in contrast with those of the Neonatal Pathology Unit, the immune changes concerned mainly the lymphocytic link in the form of relative lymphopenia (Fig. 1).

The shown data indicate a decrease in the number of lymphocytes in critically ill newborn infants regardless of the presence of GIFS. According to the data shown in Table 1, in the critically ill newborn infants with GIFS, the lympho-

cyclic changes were characterized by immunosuppression due to the meaningful changes in the CD4+ expression and corresponding decrease in IRI.

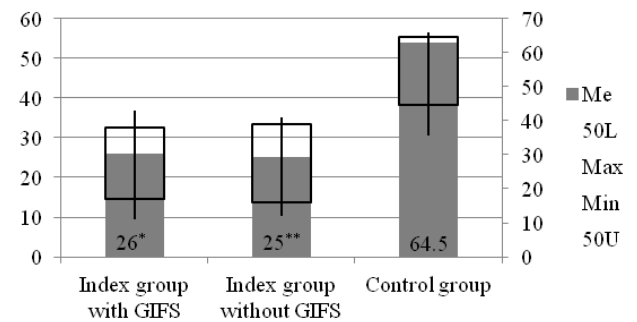


Fig. 1. Lymphocyte Level (%) in the Study Groups of Newborns

Notation: \* - U=24.5, p=0.01 versus control group;  
\*\* - U=27.3, p=0.01 versus control group

However, in the newborns without GIFS, in contrast with those having this syndrome, the decrease in the number of lymphocytes occurred without changes in the qualitative composition of the lymphoid lineage (Table).

In the examined newborns, the difference in the CD95+ expression, which is a lymphocyte apoptotic marker, draws attention (Fig. 2).

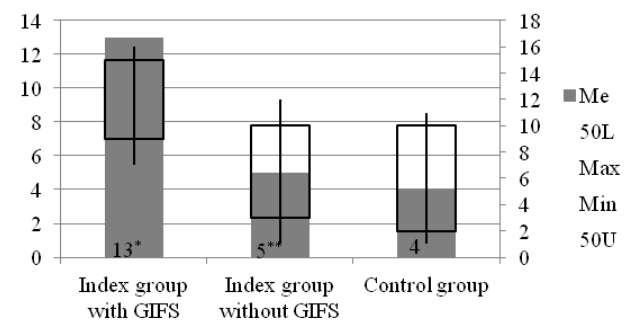


Fig. 2. Level of CD95+-Expressing Lymphocytes (%) in the Study Groups of Newborns.

Notation: \* - U=60,5; p=0,006 versus control group;  
\*\* - U=125; p=0,07 versus control group.

The statistical analysis vs the patients of the Neonatal Pathology Units established a higher level of the CD95+ expression in the intensive care newborns in the presence of GIFS, while in the critically ill patients without GIFS, no such difference was detected.

In the newborns with GIFS, at the Neonatal Pathology Units, high quantitative indices of interleukin-1 were also observed (Fig. 3.).

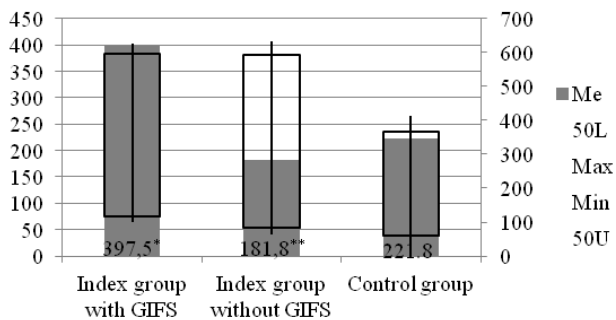


Fig. 3. Level of CD95+-Expressing Lymphocytes (%) in the Study Groups of Newborns.

Notation: \* -  $U=103$ ;  $p=0,03$  versus control group;

\*\* -  $U=234.5$ ;  $p=0,67$  versus control group

Also, we noted significant correlative relationships between the presence of GIFS in the newborns and manifestations of sepsis ( $R=0.33$ ;  $p=0.02$ ,  $n=44$ ). This is also proved by the comparative analysis in the intensive care patients: among the newborns with GIFS, 14 patients (77.8%) had manifestations of sepsis; and among the newborns without it, 11 patients (30.6%) had these manifestations ( $\chi^2=10.76$ ;  $p=0.001$ ). Additionally, a direct relationship was established between the level of leucocytes and Toll-like receptor 2 gene expression, which codes for synthesis of interleukin-1 beta ( $R=0.93$ ;  $p=0.07$ ;  $n=6$ ).

The GIFS development directly worsened the condition of the patients, as evidenced by its direct relationship with the evaluation of the condition severity using the Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System ( $R=0.31$ ;  $p=0.03$ ;  $n=44$ ). In addition, all the 18 (100%) newborns with manifestations of GIFS requiring intensive care had MODS. The correlation analysis has shown a direct correlation of the presence of GIFS in the index group patients with this syndrome ( $R=0.42$ ;  $p<0.001$ ;  $n=44$ ); at this, GIFS increased the number of other altered systems ( $R=0.32$ ;  $p=0.02$ ;  $n=44$ ).

Furthermore, a direct relationship was established between the condition severity and the level of Toll-like receptor 2 gene expression ( $R=0.8$ ;  $p=0.04$ ;  $n=6$ ).

Comparing the results with the literature data, it is arguable that the response of the lymphocytic link in criti-

cally ill newborns differs from the typical one. Thus, for adult patients requiring intensive care, lymphocytosis is characteristic [2], while in newborns (especially in the presence of GIFS) the level of lymphocytes decreases. A similar response was observed by other authors [6] and was associated with a decrease in the level of thymosin and accidental transformation of the thymus due to perinatal hypoxia.

The depression of CD4+ lymphocyte fraction in the presence of GIFS in intensive care newborns indicates no mere inadequate humoral immune response but a possible distorted immune response in general, since these cells act as a global immune regulator [18].

The level of CD95+ expression is evidence of the lymphocyte readiness for apoptosis. This way is traditionally realized as a mechanism for liquidation of immune cells, which have accomplished their function. This mechanism is of crucial importance in the cells that are capable of an active production of the proinflammatory cytokines, and thereby, support the systemic inflammatory response [2, 8]. In this particular case, these changes may be explained by an increased antigenic stimulation in the newborn infants with GIFS. High quantitative indices of interleukin-1 beta also count for the antigenic stimulation due to the bacterial translocation in the presence of GIFS in the intensive care newborns, which coincides with the data of other authors [10].

When analysing statistically significant associations between the presence of GIFS, sepsis, level of WBCs and Toll-like receptor 2 gene expression, it is conceivable that GIFS supports and aggravates multiorgan damages in newborns due to hypoxic-ischemic lesions of the intestines and weak mechanisms of the local immune defense causing systemic reactions, which is consistent with modern scientific views [4-6, 14], worsens the condition severity and prognosis in the intensive care newborns.

**Conclusions.** In newborn infants with GIFS under intensive care:

1. This syndrome is registered with incidence of 40.9%, is a part of MODS, as well as a factor of its aggravation and persistence;
2. Changes in the humoral immune link are observed, as evidenced by lymphopenia, imbalance in lymphocyte differentiation due to a decrease in T-helper fraction;
3. Humoral immune response is accompanied by the activation of apoptosis and an increase in the level of interleukin-1 beta that is realized through the Toll-like receptor 2 gene expression, which may be explained by exogenous antigenic stimulation;
4. Development of this syndrome directly worsens the patients' condition, among other things, due to producing the systemic inflammatory reactions, too.

## REFERENCES

1. Знаменська Т.К., Шунько Є.Є., Ковальова О.М., Похилько В.І., Мавруполо Т.К. Досвід та перспективи розвитку неонатології та перинатології в Україні. Неонатологія, хірургія та перинатальні медицина 2016; Т. VI, №1(19): 5-11.
2. Казаков М. Г., Никитина О. В., Хватов В. Б. Реакция лейкоцитов и апоптоза лимфоцитов периферической венозной крови как маркер тканевой ишемии при острой массивной кровопотери. Общая реаниматология 2013; IX, 4: 18-22.
3. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство. В 2 томах: Т.2. Под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. ГЭОТАР-Медиа: 2013; 814.
4. Ковалева Е.М., Похилько В.И., Чернявская Ю.И., Калюжка Е.А., Полторапавлов В.А. Анализ ассоциаций между полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента и развитием артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода. Georgian Medical News 2015; 11(248): 60-68.
5. Неонатология: Национальное руководство. Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа: 2009; 750.
6. Сафарова А.Ф., Кулиев Н.Д., Боровкова Н.В., Валетова В.В., Тимербаев В.Х. Особенности нарушений иммунного статуса новорожденных детей с перинатальной гипоксией. Медицинские новости 2010; 12: 23-25.
7. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. М.: Бином-пресс: 2010; 528.
8. Шегурова Д.И., Софронов В.В., Любин С.А., Маврина И.В. (апоптоз) Прогностическое значение ядерной ДНК лимфоцитов и внеклеточной ДНК у новорожденных различного гестационного возраста. Вестник современной клинической медицины 2013; Том 6, приложение 2: 52-58.
9. Шкурупій Д.А. Пат. 6 Україна № 55445, МПК А61В 5/145. Спосіб діагностики синдрому поліорганної недостатності у новонароджених. Заявник та патентовласник Шкурупій Д.А.; №U201008024; заявл. 29.06.2010; опубл. 10.12.2010: Бюл. №23.
10. Vasu S., Agarwal P., Anupurba S., Shukla R., Kumar A. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. Journal of Perinatology 2015; 35: 855-861.
11. Dagaonkar R.S., Sen T., Udwardia Z.F., Desai M.B. Primary immune deficiency in the intensive care unit: It is never too late to diagnose and treat. Indian J. Crit. Care Med. 2011; 15(3): 179-181.
12. Every Newborn: an action plan to end preventable deaths Режим доступу: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/newborn/enap\\_consultation/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/enap_consultation/en/)
13. Gille-Johnson P., Hansson K.E., Gardlund B. Severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome in emergency department patients with suspected severe infection. Scand. J. Infect. Dis. 2013; 45(3):186-93.
14. Kompoti M., Michopoulos A., Michalia M., Clouva-Molyvdas P.M., Speletas M. Genetic polymorphisms of innate and adaptive immunity as predictors of outcome in critically ill patients. Immunobiology 2015; 220(3): 414-21.
15. The Global Strategy For Women's, Children's And Adolescents' Health (2016-2030) \_ Every Woman Every Child Режим доступу: <http://www.who.int/life-course/partners/global-strategy/en/>
16. WHO Releases Guidelines for Reducing Maternal, Newborn Deaths. Режим доступу <http://www.medscape.com/viewarticle/855582>
17. Wu P.L., Lee W.T., Lee P.L., Chen H.L. Predictive power of serial neonatal therapeutic intervention scoring system scores for short-term mortality in very-low-birth-weight infants. Pediatr. Neonatol. 2015; 56(2): 108-13.
18. Yang S., Fujikado N., Kolodin D., Benoist C., Mathis D. Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance. Science 2015; Vol. 348, Issue 6234: 589-594.

## SUMMARY

### IMMUNE CHANGES IN NEWBORN INFANTS WITH GASTROINTESTINAL FAILURE REQUIRING INTENSIVE CARE

**Kholod D., Shkurupii D., Sonnik E.**

*Higher State Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine*

Newborns in critical conditions, because of the nature of the immune system, have the greatest risk of realization of immune deficiency, especially with gastrointestinal failure.

We analyzed 44 cases of diseases in newborns in critical conditions and 20 cases without and studied the clinical and laboratory signs of immunological disorders, organ pathology, gene expression Toll-like receptor type 2. In newborns requiring intensive care, the frequency of gastrointestinal failure registration in 40,9%. Gastrointestinal failure leads to increased amounts of other affected systems, severity of systemic inflammation, gene expression Toll-like receptor type 2, a marker of apoptosis of lymphocytes-CD95+, inhibition lymphocyte germ of immune system due to fraction of CD4+, the severity of the clinical condition. In newborns in intensive care gastrointestinal failure is recorded at a frequency of 40,9%, is a component of multiple organ dysfunction syndrome, increases the expression of the gene Toll-like receptor type 2, implements violation adequate response humoral immunity, activates apoptosis of lymphocytes, which increases the severity of the patients.

**Keywords:** newborns, gastrointestinal failure, intensive care, immunity.

## РЕЗЮМЕ

### ИММУННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НУЖДАЮЩИХСЯ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Холод Д.А., Шкурупий Д.А., Сонник Е.Г.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина*

Новорожденные в критических состояниях, в силу особенностей иммунной системы, имеют наибольший риск реализации иммунного дефицита, особенно – при наличии гастроинтестинальной недостаточности.

Проанализированы 44 случая заболевания новорожденных в критических состояниях и 20 новорожденных без заболевания. Изучались клинические и лабораторные признаки иммунологических нарушений, органной патологии, экспрессии гена Toll-like рецепторов 2 типа.

У новорожденных, нуждающихся в интенсивной терапии, частота регистрации гастроинтестинальной недостаточности составила 40,9%. Наличие гастроинтестинальной недостаточности приводит к увеличению числа других поражений, выраженности системного воспаления, экспрессии гена Toll-like рецепторов 2 типа, маркера апоптоза лимфоцитов - CD95+, угнетению лимфоцитарного роста иммунной системы за счет фракций CD4+ и CD 8+, тяжести клинического состояния.

У новорожденных в условиях интенсивной терапии гастроинтестинальная недостаточность регистрируется с частотой 40,9%, является составляющей синдрома полиорганной недостаточности, увеличивает экспрессию гена Toll-like рецепторов 2 типа, реализует нарушения адекватного ответа гуморального иммунитета, активирует апоптоз лимфоцитов, что усиливает тяжесть состояния пациентов.

## რეზიუმე

იმუნური ცვლილებები გასტროინტესტინური უკმარისობით ახალშობილებში ინტენსიური თერაპიის საჭიროების შემთხვევაში

დ. ხოლოდი, დ. შკურუპი, ე. სონნიკი

*უკრაინის სახელმწიფო უმაღლესი სასწავლებელი „უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია“, პოლტავა, უკრაინა.*

კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი ახალშობილები, იმუნური სისტემის თავისებურებების გამო, იმუნური დეფიციტის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან, განსაკუთრებით - გასტროინტესტინური უკმარისობის შემთხვევაში.

გამოკვლეულია კრიტიკულ მდგომარეობაში მყოფი 44 ახალშობილი და 20 ახალშობილი კრიტიკული მდგომარეობის გარეშე. შესწავლილია იმუნოლოგიური დარღვევების, ორგანული პათოლოგიის, მე-2 ტიპის რეცეპტორების Toll-like გენის ექსპრესიის კლინიკური და ლაბორატორიული მანველებები.

ინტენსიური თერაპიის საჭიროების შემთხვევაში ახალშობილებში გასტროინტესტინური უკმარისობის სიხშირე შეადგენს 40,9%. გასტროინტესტინური უკმარისობა იწვევს სხვა სისტემების დაზიანების ზრდას, სისტემური ანთების განვითარებას, მე-2 ტიპის რეცეპტორების Toll-like გენის, ლიმფოციტების აპოპტოზის მარკერის - CD95+-ის ექსპრესიას, იმუნური სისტემის ლიმფოციტური შტოს დაქვეითებას CD4+ და CD 8+ ფრაქციების ხარჯზე, კლინიკური მდგომარეობის დამძიმებას.

გასტროინტესტინური უკმარისობა ინტენსიური თერაპიის პირობებში მყოფ ახალშობილებში, წარმოადგენს რა პოლიორგანული უკმარისობის სინდრომის შემადგენელს, ზრდის მე-2 ტიპის რეცეპტორების Toll-like გენის ექსპრესიას, იწვევს ადეკვატური ჰუმორული იმუნური პასუხის დარღვევას, ახდენს ლიმფოციტების აპოპტოზის აქტივაციას, რაც ამძიმებს პაციენტთა მდგომარეობას.

## ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ВОСПИТАННИКОВ ДЕТСКИХ ДОМОВ

<sup>1</sup>Калатошвили П.О., <sup>2</sup>Давитулиани Н.Ш., <sup>3</sup>Пагава Е.К., <sup>4</sup>Беридзе В.Д., <sup>3</sup>Пагава К.И.

<sup>1</sup>Клиника “Бомонд”, Кутаиси; <sup>2</sup>Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии;

<sup>3</sup>Тбилисский государственный медицинский университет;

<sup>4</sup>Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия

Учреждение детских домов явилось огромным достижением в области охраны здоровья, а также социальной защиты детей, лишенных родительской заботы, сирот и детей с ограниченными возможностями. Эту роль, в определенной степени, они выполняют и в настоящее время [4,9,28]. В последние годы установлено, что если давать ребенку еду, медицинское обслуживание и уход в детдоме, то этого недостаточно, чтобы сделать его детство вполне счастливым. Более того, считается, что пребывание ребенка в любом учреждении интернатного типа - медицинская проблема, болезнь, которую необходимо лечить. Оно обуславливает отставание в развитии и эмоциональные нарушения, возникающие в результате дефицита индивидуальных отношений. У младших детей это состояние называют «нарушением привязанности» [1,4,7,10-12,15,18,26,29,30]. Однако, следует признать, что полностью упразднить детские дома невозможно - дети с глубокими нарушениями нуждаются в специализированном уходе [4].

Что касается практически здоровых детей, попадающих в силу различных причин в детские дома, установлено, что у них, как правило, развиваются нарушения центральной нервной системы, включая интеллектуальное отставание, эмоциональные расстройства, нарушения поведения, синдром гиперактивности и дефицита внимания, депрессию, тревожные расстройства. Наиболее выраженными маркерами отставания детей, наряду с психофизиологическими параметрами, являются показатели физического развития, тем более что их манифестация сопутствует, а нередко и предшествует выраженному отставанию в области психофизиологической сферы [11,14,17]. В литературе имеются указания об определенной задержке физического развития у практически здоровых воспитанников детских домов [4-6,8,12,13,15,17,19,26,32], однако данные все еще сравнительно малочисленны и требуют дальнейшего подтверждения [24]. Вышеизложенное явилось обоснованием для проведения представленной работы.

Целью исследования явилось определение показателей физического развития у практически здоровых воспитанников детских домов (определение суммарного воздействия нахождения в учреждении интернатного типа на физическое развитие воспитанников).

**Материал и методы.** Обследованы 72 практически здоровых ребенка (45 мальчиков, 27 девочек) в возрасте от одного до 6 лет (1-2 года - 23 ребенка, 3-5 лет - 49

детей) в Тбилисском и Махинджаурском домах ребенка (Грузия). Питание детей осуществлялось согласно гигиеническим нормативам, разработанным под эгидой Министерства труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии. Измерялись рост и вес (см и кг), вычислялись боди-масс индекс (BMI), стандартное квадратное отклонение (SDS) по росту, весу и боди-масс индексу. В таблицах представлены стандартные квадратные отклонения. Результаты сравнивались с национальными нормативами [2,3].

**Результаты и их обсуждение.** Показатели роста, веса и боди-масс индекса представлены в таблицах 1-3.

Как следует из таблиц, по всем показателям выявлена тенденция к отставанию. Разница по полу и возрастным группам была незначимой. Наиболее выраженная тенденция к снижению выявлена в отношении роста, в особенности, у мальчиков в возрасте 3-5 лет.

Общепринято, что оценка роста и развития ребенка является основным разделом практической педиатрии. Физическое и психомоторное развитие являются значимыми индикаторами здоровья и четко реагируют на воздействия как эндогенных факторов, так и факторов внешней среды. Рост и развитие ребенка подчинены видоспецифической и индивидуальной программе онтогенеза, которая дополняется регуляторными влияниями нейроэндокринной системы при обязательном участии средовых факторов. Взаимодействие этих регуляторов роста в онтогенезе реализуется в индивидуальных, фенотипических особенностях организма, достигающего определенного уровня физического и биологического потенциала со свойственными ему функциональными и адаптивными возможностями [4].

К средовым факторам относятся следующие: социально-экономическое положение, питание, взаимоотношения “семья - ребенок”, неблагоприятная экологическая ситуация, низкий уровень медицинского обслуживания, влияние войн, локальных вооруженных конфликтов, проблемы беженцев, адекватная физическая активность с оптимальной информационной нагрузкой, достаточность сна, ощущение эмоционального комфорта, плохое обращение, пренебрежение к нуждам детей, наличие стрессовых ситуаций. Социальная депривация оказывает комплексное негативное влияние на нервно-психическое и физическое развитие ребенка, заболеваемость [1,4,7,13,14].

Таблица 1. Распределение по SDS роста

	Мальчики		Девочки		Всего	
	1-2 года	3-5 лет	1-2 года	3-5 лет	1-2 года	3-5 лет
<b>N</b>	16	29	7	20	23	49
<b>mean</b>	-1,38	-1,72	-1,67	-0,94	-1,47	-1,4
<b>median</b>	-1,49	-1,74	-2,03	-0,88	-1,63	-1,5
<b>SD</b>	0,59	0,88	1,38	1,16	0,86	1,07
<b>min; max</b>	-2,13; -0,1	-3,34; -0,1	-3,58; 0,55	-3,25; 1,71	-3,58; 0,55	-3,34; 1,71

Таблица 2. Распределение по SDS веса

	Мальчики		Девочки		Всего	
	1-2 года	3-5 лет	1-2 года	3-5 лет	1-2 года	3-5 лет
<b>mean</b>	-1,34	-1,23	-1,12	-0,65	-1,27	-0,99
<b>median</b>	-1,35	-1,23	-0,47	-0,82	-1,29	-0,96
<b>SD</b>	1,42	1,19	1,36	0,83	1,38	1,08
<b>min; max</b>	-3,51; 0,84	-3,56; 1,77	-3,82; -0,04	-1,73; 0,98	-3,82; 0,84	-3,56; 1,08

Таблица 3. Распределение по SDS BMI

	Мальчики		Девочки		Всего	
	1-2 года	3-5 лет	1-2 года	3-5 лет	1-2 года	3-5 лет
<b>mean</b>	-0,71	-1,13	0,08	-0,11	-0,47	-0,71
<b>median</b>	-1,05	-1,04	0,19	-0,37	-0,77	-0,74
<b>SD</b>	1,79	1,3	1,55	1,12	1,74	1,32
<b>min; max</b>	-3,56; 2,14	-3,56; 1,71	-2,31; 1,91	-1,79; 2,04	-3,56; 1,74	-3,24; 2,04

Нарушение физического развития, в частности гипостатура в результате психосоциальной депривации имеет ряд синонимов, которые в какой-то мере отражают этиопатогенетические особенности данного отклонения - карликовость в результате плохого обращения с ребенком, депривационная карликовость, эмоциональная депривация, карликовость при депривационном синдроме, неорганическая задержка роста, карликовость при психосоциальной депривации, психосоциальная карликовость, психосоматическая карликовость, психосоциальная низкорослость, обратимый гипосоматотропизм, преходящий гипопитуитаризм, обратимая недостаточность соматотропина, синдром “мусорной банки”. По клиническим проявлениям выделяют следующие варианты нарушения физического развития вследствие психосоциальной депривации (тип I – инфантильный, тип IIa – гипостатура с гиперфагией, тип IIb – гипостатура без гиперфагии, тип - анорексический) [13,18].

Основными причинами нарушения физического развития вследствие психосоциальной депривации при всех типах являются хронический стресс, снижение продукции гормона роста, другие эндокринные нарушения (в частности, нарушения функционирования осей гипоталамус-гипофиз-органы мишени, гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HРА), инсулиноподобный

фактор роста I, регулирующая функция кортикотропин-релизинг фактора, продукция соматостатина, нарушения секреции гонадотропинов), возможно, различные поведенческие нарушения, включая нарушения сна. Определенное значение имеют генетические факторы, обуславливающие повышенную чувствительность к стрессу, наличие малого веса для гестационного возраста (SGA), экспозиция плода к алкоголю [13,18].

На нашем материале выраженное отставание по SDS (z-баллов) имело место лишь в единичных случаях, по-видимому в случаях, когда дети подвергались действию алкоголя еще в пренатальном периоде. Отсутствие сигнификантного снижения роста и других параметров физического развития можно объяснить отсутствием или меньшей выраженностью вышеизложенных факторов, включая неполноценность питания.

Обычно при гипостатуре, обусловленной социальной депривацией, после улучшения социальной среды отмечается существенное наверстывание роста. При улучшении ситуации функционирование оси GH-IGF-1 (гормон роста, инсулиноподобный фактор роста I) и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HРА) у большинства детей нормализуется. Ось GH-IGF-1 значима не только для улучшения размеров ребенка, но и его когнитивного развития. Не исключено, что генетиче-



ские факторы, а также рождение с малым для гестационного возраста весом и, в особенности, алкогольное воздействие на плод, также могут способствовать повышенной чувствительности детей к негативному влиянию социальных факторов.

Нутриционная недостаточность, наряду с социальной депривацией, способствует психосоциальной задержке роста в учреждениях интернатного (закрытого) типа и влияют на воздействие других факторов. К сожалению, нутриционные потребности детей с малым весом при рождении сравнительно трудно обеспечиваются в домах ребенка; высока вероятность, что они не будут получать индивидуализированное нутриционное лечение. Следовательно, такие дети подлежат первоочередному переводу в фостерную систему. Следует учитывать, что у этих детей даже при воспитании в семье имеется большой риск развития малой окружности головы, что также является значительным риск-фактором задержки когнитивного развития. Известно также, что наиболее чувствительный период для восстановления роста и когнитивного развития – возраст до 12 месяцев, что указывает на необходимость перевода детей из домов ребенка, тем более имеющих те или иные риск-факторы, чем раньше, тем лучше. Необходимо однако иметь в виду, что в учреждениях степень медицинской помощи нередко выше (чем в проблемных семьях), однако часто это бывает недостаточным для существенного наверстывания роста и интеллектуального развития [13,14,18]

Полученные данные в определенной мере подтверждают мнение авторов [4-6,8,19,26,32] о наличии отставания в физическом развитии, в особенности роста, а также психоэмоциональной сферы у воспитанников детских домов, даже при отсутствии различных хронических заболеваний. По всей вероятности, причинами данного отставания являются психосоциальная депривация, хронический стресс, снижение продукции гормона роста, другие эндокринные нарушения [7,16,24,27,32].

Предполагаем, что для полноценного развития детей сирот, кандидатов в воспитанники детских домов более целесообразно переводить их в фостерную систему, приемные семьи. Это общепринятое, международно признанное средство лечения и превенции нарушений у институализированных детей (растущих в закрытых коллективах). При этом у большинства детей улучшается нормальное функционирование GH-IGF-1 и HPA систем. Нормализация GH-IGF-1 способствует не только физическому, но и когнитивному развитию. Следует отметить, что генетическая отягощенность, SGA и алкогольное воздействие на плод, а также поздний вывод детей из учреждений закрытого типа отрицательно влияют на эффективность перевода детей в фостерную систему ухода [20-23,25].

Основным фактором, влияющим на токсический уровень стресса и развитие ослабляющих заболеваний, является степень нарушения питания и социальной депривации.

Показатели физического развития, в частности рост, являются не только полезными биологическими индикаторами качества ухода за детьми, но также индикаторами когнитивного развития детей с соответствующими рисками. Мониторинг роста после вывода детей из учреждений закрытого типа обратно в свои семьи или в фостерную систему является экономически эффективным методом измерения степени улучшения ухода за детьми и следовательно мериллом его дальнейшего улучшения, разработки дальнейших программ в данном направлении.

Следует отметить, что последние годы в детских домах Грузии нет практически здоровых детей, все они переведены в т.н. приемные семьи, следовательно, в детских домах основные ресурсы фокусируются на помощи детям с тяжелыми пороками развития.

**Выводы.** У практически здоровых воспитанников детских домов в возрасте с года до 6 лет отмечается выраженная тенденция к отставанию в физическом развитии, в основном, по росту.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ქ. გოგბერაშვილი, ყ. ფალავა. დედის დეპრივაციის ზეგავლენა ბავშვის ჯანმრთელობასა და განვითარებაზე. მონოგრაფია. თ.: 2011.
2. მ. გორდელაძე როგორ შევაფასოთ ბავშვისა და მოზარდის ფიზიკური და სქესობრივი განვითარება. თ.: 2015; 120.
3. მ. ჰერმანუსენი, ფ. კალატოზიშვილი, პ. ვილიგი, მ. ზაბრანსკი, ყ. ფალავა. ფიზიკური განვითარების ნორმატივები ქართველ ბავშვთა და მოზარდთა პოპულაციისთვის. საქართველოს სამედიცინო მოამბე 2005; 1-2, დანართი 1: 51-57.
4. Болуева О.Ю. Развитие детей раннего возраста в домах ребенка. [www.dissercat.com/content/razvitie-detei-rannego-vozrasta-v-domakh-rebenka](http://www.dissercat.com/content/razvitie-detei-rannego-vozrasta-v-domakh-rebenka)
5. Ефименко О.В. Состояние здоровья у институализированных детей раннего возраста. Педиатрия 1991; 5:100-3.
6. Здоровье и развитие детей в домах ребенка. [www.xliby.ru/nauchnaja\\_literatura\\_prochee/razvitie\\_i\\_vospitanie\\_detei\\_v\\_domah\\_rebenka/p3.php](http://www.xliby.ru/nauchnaja_literatura_prochee/razvitie_i_vospitanie_detei_v_domah_rebenka/p3.php).
7. Carlson M, Earls F. Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. Ann N Y Acad Sci. 1997; 807:419-28.
8. Chaves CM, Lima FE, Mendonça LB et al. Evaluation of growth and development of institutionalized children. Rev Bras Enferm. 2013; 66(5):668-74.

9. Dobrova-Krol N. Vulnerable children in Ukraine : impact of institutional care and HIV on the development of preschoolers. Doctoral thesis. 2009. <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/14511>
10. Ellis BH, Fisher PA, Zaharie S. Predictors of disruptive behavior, developmental delays, anxiety, and affective symptomatology among institutionally reared romanian children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(10):1283-92.
11. Frank DA, Klass PE, Earls F, Eisenberg L. Infants and young children in orphanages: one view from pediatrics and child psychiatry. *Pediatrics* 1996; 97(4):569-78.
12. Hearst MO, Himes JH et al. Growth, nutritional, and developmental status of young children living in orphanages in Kazakhstan. *Infant Ment Health J.* 2014;35(2):94-101.
13. Johnson DE, Gunnar MR. IV. Growth Failure in Institutionalized Children. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2011;76(4):92-126.
14. Johnson DE, Guthrie D, Smyke AT et al. Growth and associations between auxology, caregiving environment, and cognition in socially deprived Romanian children randomized to foster vs ongoing institutional care. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(6):507-16.
15. Johnson R, Browne K, Hamilton-Giachrisis C. Young children in institutional care at risk of harm. *Trauma Violence Abuse.* 2006;7(1):34-60.
16. Koss KJ, Hostinar CE, Donzella B, Gunnar MR. Social deprivation and the HPA axis in early development. *Psychoneuroendocrinology* 2014;50:1-13.
17. Kroupina MG, Eckerle JK, Fuglestad AJ et al. Associations between physical growth and general cognitive functioning in international adoptees from Eastern Europe at 30 months post-arrival. *J Neurodev Disord.* 2015;7:36.
18. Marinus H. van IJzendoorn, Jesus Palacios et al. Children in Institutional Care: Delayed Development and Resilience. *Monogr Soc Res Child Dev.* 2011; 76(4): 8–30.
19. Martins C, Belsky J, Marques S et al. Diverse physical growth trajectories in institutionalized Portuguese children below age 3: relation to child, family, and institutional factors. *J Pediatr Psychol.* 2013;38(4):438-48.
20. McCall RB. The consequences of early institutionalization: can institutions be improved? - should they? *Child Adolesc Ment Health.* 2013 Nov 1;18(4).
21. McCall, Robert B.; Groark, Christina J. Research on institutionalized children: Implications for international child welfare practitioners and policymakers. *International Perspectives in Psychology: Research, Practice, Consultation* 2015; 4(2): 142-159.
22. McCall RB, Groark CJ, Fish L et al. Maintaining a social-emotional intervention and its benefits for institutionalized children. *Child Dev.* 2013;84(5):1734-49.
23. Merz EC, McCall RB. Behavior problems in children adopted from psychosocially depriving institutions. *J Abnorm Child Psychol.* 2010; 38(4):459-70.
24. Miller BS, Spratt EG, Himes JH et al. Growth failure associated with early neglect: pilot comparison of neglected US children and international adoptees. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(1-2):111-5.
25. Miller L, Chan W, Comfort K, Tirella L. Health of children adopted from Guatemala: comparison of orphanage and foster care. *Pediatrics.* 2005; 115(6):e710-7.
26. Miller LC, Chan W, Litvinova A et al. Medical diagnoses and growth of children residing in Russian orphanages. *Acta Paediatr.* 2007; 96(12):1765-9.
27. Routray S, Mahilary N, Paul R. Effect of maternal deprivation on child development: a comparative study between orphanage and urban slum children in Odisha. *International Journal of Bioassays* 2015. <http://ijbio.com/index.php/ijb/article>
28. Sarma KV, Vazir S, Rao DH et al. Nutrition, health and psychosocial profile of institutionalized children. *Indian Pediatr.* 1991; 28(7):767-78.
29. Sheridan MA, Fox NA, Zeanah CH et al. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(32):12927-32
30. Slopen N, McLaughlin KA, Fox NA et al. Alterations in neural processing and psychopathology in children raised in institutions. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(10):1022-30.
31. Smyke AT, Koga SF, Johnson DE et al. The caregiving context in institution-reared and family-reared infants and toddlers in Romania. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007; 48(2):210-8.
32. Trip-Hoving M, van Alfen-Van der Velden JA, Otten BJ. Psychosocial deprivation as a cause of growth retardation in children. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A455.

## SUMMARY

### PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN IN ORPHANAGES

<sup>1</sup>Kalatozishvili Ph., <sup>2</sup>Davituliani N., <sup>3</sup>Phagava H., <sup>4</sup>Beridze V., <sup>3</sup>Pagava K.

<sup>1</sup>Clinic "Beaumont", Kutaisi; <sup>2</sup>Ministry of Labor, Health and Social Affairs of Georgia; <sup>3</sup>Tbilisi State Medical University; <sup>4</sup>Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

Aim - to define the parameters of physical development of children in orphanages.

72 children (45 boys, 27 girls) without chronic debilitating diseases and condition aged from 1 to 6 years from Tbilisi and Makhinjauri orphanages (Georgia) were assessed. Height and weight of all subjects were measured and BMI, height SDS (standard deviation score) and weight SDS were calculated. Data were compared to the normal values (national data). The

retardation of the physical development were seen along almost all findings. The significant differences regarding age and gender were not revealed. The most expressed tendency to delay was expressed in the height of boys, particularly aged 3-5 years. Our data confirm that institution upbringing has a negative impact on the growth of children of 1-6 years of age. In children aged from 1 to 6 years who are healthy but live in orphanages there is a marked tendency to lag behind in physical development, mainly in height. The above-mentioned confirms the opinion about negative impact of upbringing in orphanages on the physical development of children.

**Keywords:** orphanages, children, physical development.

## РЕЗЮМЕ

### ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ВОСПИТАННИКОВ ДЕТСКИХ ДОМОВ

<sup>1</sup>Калатошвили П.О., <sup>2</sup>Давитулиани Н.Ш.,  
<sup>3</sup>Пагава Е.К., <sup>4</sup>Беридзе В.Д., <sup>3</sup>Пагава К.И.

<sup>1</sup>Клиника “Бомонд”, Кутаиси; <sup>2</sup>Министерство труда, здравоохранения и социальной защиты Грузии; <sup>3</sup>Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>4</sup>Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия

Цель работы - определение показателей физического развития у практически здоровых воспитанников детских домов.

Обследовано 72 практически здоровых ребенка (45 мальчиков, 27 девочек) в возрасте от одного до 6 лет (1-2 лет – 23 ребенка, 3-5 лет - 49 детей) в Тбилиском и Махинджаурском домах ребенка (Грузия). Измерялись рост и вес, высчитывались боди-масс индекс (BMI), стандартное квадратное отклонение (SDS) по росту и весу. Результаты сравнивались с национальными нормативами. Отставание в физическом развитии выявлено по всем показателям. Разница по полу и возрастным группам была незначимой. Наиболее выраженная тенденция к снижению вы-

явлена в отношении роста, в частности, у мальчиков в возрасте 3-5 лет.

У практически здоровых воспитанников детских домов в возрасте от года до 6 лет отмечается выраженная тенденция к отставанию в физическом развитии, в основном, по росту.

## რეზიუმე

ბავშვთა სახლების აღსაზრდელების ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლები

<sup>1</sup>ფ. კალატოშივილი, <sup>2</sup>ნ. დავითულიანი, <sup>3</sup>ე. ფაღავა, <sup>4</sup>ვ. ბერიძე, <sup>3</sup>ე. ფაღავა

<sup>1</sup>კლინიკა “ბომონდი”, კუთაისი; <sup>2</sup>საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტრო; <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>4</sup>ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

შრომის მიზანი - ბავშვთა სახლების აღსაზრდელების ფიზიკური განვითარების მაჩვენებლების დადგენა.

გამოკვლეული იყო 72 ბავშვი (45 ვაჟი და 27) ასაკით 1 წლიდან 6 წლამდე თბილისის და მახინჯაურის ბავშვთა სახლებში (საქართველო). აღსაზრდელებს არ ჰქონდათ ქრონიკული დაავადებები. ვადგენდით სიმაღლესა და წონას, ვითვლიდით ბოდი-მას ინდექსს, სიმაღლისა და წონის სტანდარტული დევიაციის ქულას. შედეგებს ვადარებდით ბავშვთა ფიზიკური განვითარების ადგილობრივ ნორმატივებს.

დადგინდა, რომ პრაქტიკულად ყველა მაჩვენებლის მხრივ ადგილი ჰქონდა ფიზიკურ განვითარებაში ჩამორჩენას, ეს განსაკუთრებით თვალსაჩინო იყო სიმაღლის მხრივ. განსხვავება სქესის მიხედვით ყურადღებას არ იპყრობს, ანალოგიურად არ იყო განსხვავება 1-2 წლის და 3-5 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში.

ბავშვთა სახლების 1-5 წლის ასაკის აღსაზრდელებში აღინიშნება ფიზიკური განვითარების ჩამორჩენის გამოხატული ტენდენცია.

## ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА

Мулдаева Г.М., Рукабер Н.С., Арыстан Л.И., Хайдаргалиева Л.С., Кенжетасева З.А.

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

Несмотря на более чем вековой опыт изучения железодефицитной анемии (ЖДА), проблема по сей день остается актуальной в связи с распространенностью заболевания и развития особенностей, обусловленных экологическими и социальными условиями [1,6,10]. В развивающихся странах ЖДА выявляется в пределах 9,5-51% у женщин и в 5,1-6% случаев - у мужчин. Среди лиц пожилого возраста ЖДА встречается у 1,1-5,0% мужчин и 1,5-1,6% женщин [15]. В Казахстане показатели распространенности анемии варьируют в широких пределах в зависимости от региона: у женщин 7,3-43,7%, у мужчин - 3-29,7%.

По определению ВОЗ, анемия относится к числу трех ведущих причин потерь трудоспособной жизни у женщин детородного возраста [9,14]. Последствия анемии по своей тяжести более значимы, чем смертность и инвалидность в результате войн; в Казахстане они сопоставимы с таковыми при туберкулезе.

Основной тактикой лечения ЖДА являются железосодержащие препараты, клиническая эффективность которых ограничивается восстановлением уровня железа, гемоглобина и эритроцитов [12,13]. Данный метод лечения практически не влияет на выраженность общеанемических расстройств – общая слабость, снижение работоспособности, головокружение, нервно-эмоциональная лабильность, тревожные и депрессивные состояния, нарушение сна, которые являются основными симптомами астеновегетативного синдрома [3,4,7,11]. В патогенезе астении при ЖДА большое значение имеет гипоперфузия головного мозга с формированием нейротрансмиттерных нарушений.

Вышеприведенные недостатки железозамещающей терапии диктуют необходимость поиска новых методов лечения ЖДА. Одним из перспективных направлений является применение фитопрепаратов, обладающих выраженными антиоксидантными и адаптогенными действиями [5,8].

Целью данного исследования явилось определение частоты и степени тяжести астенического синдрома и оценка уровня соматического здоровья у женщин с и без железодефицитной анемии.

**Материал и методы.** В исследованиях принимали участие 50 женщин: 30 - с ЖДА составили основную группу и 20 женщин - контрольную.

Средний возраст обследованных женщин составил в контрольной группе 30,3±2,2 лет, в группе ЖДА - 29,1±2,2 года. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18-49 лет; верифицированный диагноз ЖДА; критериями исключения - возраст моложе 18 и старше 49 лет; наличие инфекционного заболевания, лихорадочного состояния, онкологического заболевания, хронических соматических заболеваний в стадии обострения, хронических заболеваний в стадии декомпенсации; всех типов сахарного диабета. Проведенное исследование разрешено биоэтической комиссией Карагандинского государственного медицинского университета (№119, протокол №51, от 25.06.15 г.). Исследование проводилось согласно требованиям стандартов GCP.

Критериями включения в контрольную группу являлись возраст 18-45 лет, отсутствие соматических заболеваний в анамнезе. Женщины из контрольной группы не имели в анамнезе соматических заболеваний и не состояли на диспансерном учете у специалистов.

Для подтверждения диагноза ЖДА проведены: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средний объем эритроцита), биохимический анализ крови (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин). Для оценки объективного статуса использована индивидуальная регистрационная форма больного, включающая антропометрические параметры, симптоматику астенического, сидеропенического, диспепсического, вегето-трофического синдромов; для выявления астенического синдрома (АС) применены шкала астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой - экспресс диагностика астенического состояния и шкала субъективной оценки астении MFI-20, позволяющая пациенту самостоятельно оценить свое состояние [3,6]. Оценка уровня соматического здоровья производилась согласно методике Г.Л. Апанасенко [2].

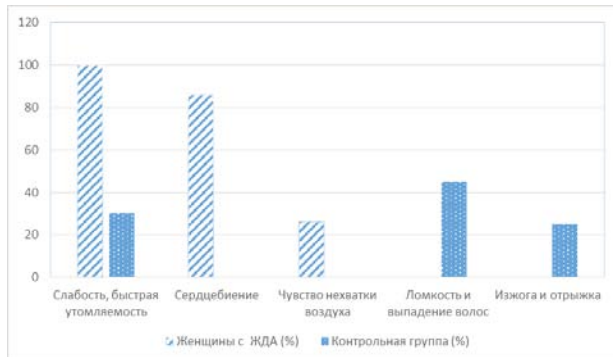
Полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 8 for Windows»; для оценки значимости различий относительных величин и средних значений количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента, различия считались достоверными при уровне вероятности 0.95 ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов лабораторного обследования в группе с ЖДА выявил легкую степень анемии - у 22 пациентов, среднюю - у 8.

Изучение регистрационных форм пациентов выявило: в группе с ЖДА у всех больных жалобы на слабость, быструю утомляемость - ведущие при астеническом синдроме. У каждой второй опрошенной больной отмечалась одышка при физической нагрузке 15 (50%), сердцебиение 26 (86%), у каждой третьей 8 (26%) - чувство нехватки воздуха, что свидетельствует о наличии циркуляторно-гипоксического синдрома, который усугубляет течение астенического синдрома.

Среди женщин контрольной группы на первый план выступала жалоба на ломкость и выпадение волос - 9 (45%), что, очевидно, связано с недостатком в организме витаминов и микроэлементов и латентным течением заболевания эндокринной системы; на втором месте - классические проявления синдрома хронической усталости: слабость и быстрая утомляемость 6 (30%); на третьем - диспепсический синдром в виде изжоги и отрыжки 5 (25%). Основные жалобы пациентов представлены на диаграмме 1.

Несмотря на то, что женщины контрольной группы не страдали соматическими заболеваниями, у них отмечены незначительные проявления астенического синдрома, которые не соответствовали какому-либо соматическому заболеванию и расценивались как проявления предменструального синдрома, метеозависимости, синдрома хронической усталости.



примечание: \* -  $p < 0,05$

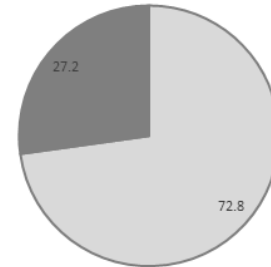
Диаграмма 1. Основные жалобы пациентов с ЖДА и в контрольной группе

Выраженность АС прямопропорционально зависит от уровня гемоглобина, что отражено на диаграмме 2. АС встречается в 100% случаев как в группе с I степенью анемии, так и со II, при этом у пациентов с I степенью анемии выраженность АС соответствует уровню слабая (72,8%) и умеренная (27,2%), у пациентов со II степенью - сильная анемия (12,5%). Среди пациентов с I степенью анемии сильная анемия не встречалась.

При обработке результатов шкалы астенического состояния (ШАС) установлено, что наличие анемии способствует усугублению проявлений АС, что пред-

ставлено в таблице 1. У пациентов с ЖДА анемия проявлялась в 100% случаев, при этом отмечался АС сильной выраженности (6,7%). В контрольной группе анемия выявлена у 55% пациентов и соответствовала слабой и умеренной степеням.

Анемия I степени



Анемия II степени

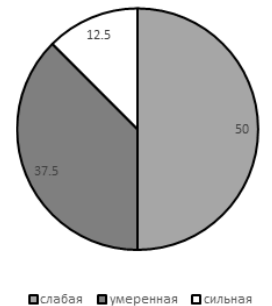


Диаграмма 2. Выраженность астении в зависимости от степени анемии (%)

Шкала субъективной оценки астении MFI-20 подтвердила ее наличие у всех пациентов с ЖДА. Согласно результатам MFI-20, в большинстве случаев отмечается снижение физической активности, превалируя среди симптоматики при трех степенях астении (53,3%), у 36,6% отмечается снижении мотивации, что характерно для умеренной астении, у 33,3% - снижение активности, чаще при слабой астении, психическая астения встречается у 3,3% пациентов с сильным АС. В контрольной группе общая астения выявлена у 40% опрошенных, в 20% - снижение физической активности, чаще отмечается у пациентов с умеренной степенью астении, в 15% - снижение активности, характерно для пациентов со слабой степенью астении, в 10% - снижение мотивации определено у пациентов без астении.

Оценка уровня соматического здоровья по методике Апанасенко В.Г. выявила низкие показатели по индексу массы тела (ИМТ) у женщин с ЖДА за счет малого веса обследуемых, а также по показателям кистевой динамометрии [2].

Низкие показатели уровня соматического здоровья отмечены у обследуемых по жизненному индексу легких (ЖИЛ), значение которого в контрольной группе составило  $54,2 \pm 5,4$  мл/кг, в исследуемой -  $57,0 \pm 2,9$  мл/кг. Показатели

Таблица 1. Сравнительная характеристика астенического синдрома по ШАС

Степень астении	ЖДА			Контрольная группа			p-уровень
	N	P%	±ДИ	N	P%	±ДИ	
слабая	19	63,3	(-12,5;23,6)	5	25	(-17,5;22,3)	0,05007
умеренная	9	30	(0;2,52)	6	30	(0;3,06)	
сильная	2	6,7	(11,2;11,9)	0			
без астении	0			9	45	(-21,6;31,6)	

примечание: \* -  $p < 0,05$ ; N- число пациентов; P% - % пациентов от общего количества; ±ДИ- доверительный интервал

Таблица 2. Количественная оценка уровня здоровья женщин с ЖДА

Показатели	Контроль	ЖДА
ИМТ	23,105 ± 0,7	21,1 ± 0,5
баллы	0	0
ЖИЛ, мл/кг	54,2 ± 5,4*	57,0 ± 2,9
баллы	2	3
Кистевая динамометрия/масса тела %	35,7 ± 0,9	37,2 ± 1,26
баллы	-1	-1
Индекс Робинсона мм.рт.ст.	75,6±4,25	88,5±12,0*
Баллы	3	0
Время восстановления ЧСС, с	180,0±8,2*	225,0,0±9,24*
Баллы	-2	-2
Сумма баллов	2	0
Общая оценка уровня здоровья	Низкий	Низкий
Средние исходные данные АД	107,7 ± 2,06	113,1 ± 2,4
Средние исходные данные ЧСС	70,2±3,8	78,353± 2,2

примечание: \* -  $p \leq 0,05$  – между контрольной и группой ЖДА

мышечной силы в контрольных исследованиях – динамометрия кисти руки у женщин без ЖДА колебались в пределах 35,7±0,9 кгс, при ЖДА - 37,2±1,26 кгс.

Резервные возможности кардиореспираторной системы вычисляли по индексу Робинсона (ЧССхАДс/100). В контрольной группе он составил 75,6±4,25; у женщин с ЖДА - 88,5±12,0 ( $p \leq 0,05$ ). Обращает на себя внимание различие по времени восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) после фиксированной кардионагрузки, которое составило 180,0±8,2 с у здоровых и 225,0,0±9,24 с у больных ЖДА.

По результатам изучения соматического здоровья по методике Апанасенко Л.Г., данные которого представлены в таблице 2, установлено, что как в группе женщин с ЖДА, так и в контрольной группе уровень соматического здоровья исходно соответствует показателю «низкий». Однако при этом в группе ЖДА общий балл ниже (0 баллов), чем в группе контроля (2

балла). Таким образом, можно заключить, что уровень соматического здоровья по шкале Апанасенко Л.Г. у женщин, участвующих в клиническом исследовании, соответствует показателю «низкий» за счет пониженных резервных возможностей кардиореспираторной системы и силовых качеств, определяемых динамометрическим способом.

**Выводы:** В результате проведенного исследования установлено, что АС встречается у всех женщин с ЖДА, в большинстве случаев соответствует слабой астении, выраженность астении тяжелее при второй степени анемии, наиболее выражено снижение физической активности. Уровень соматического здоровья характеризуется как низкий ввиду наличия хронического заболевания, в данном случае ЖДА. Таким образом, пациентам с ЖДА, наряду с заместительной терапией препаратами железа, целесообразно назначение лекарственных средств для коррекции АС, в частности фитоадаптогенов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллина Л. Р. Железодефицитная анемия у женщин молодого возраста: аспекты качества жизни и оптимизация лечения. Уфа: 2007; 320.
2. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья. Современные реабилитационные технологии 2012; 8:64-70.
3. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. РМЖ 2012; 5:248–252.
4. Гематология: руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева, С.И. Рябова. СПб.: СпецЛит; 2008: 48-159.
5. Дурнецова О. С., Варганова О. А., Андрущишина Т. Б. Адаптогены в клинической практике. Возможности препарата Метапрот. Рус. мед. журнал 2014; 4:16-21.
6. Кардиология. Гематология. Под ред. Н.А. Буна, Н.Н. Коллежда, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера; пер. с англ. под ред. В.И. Маколкина, В.И. Ершова., М.:ООО «Рид Элсивер»; 2009: 288.
7. Пизова, Н.В. Утомляемость, астения и хроническая усталость. Что это такое? Consilium Medicum 2012; 14(2): 28-30.
8. Смагулова И. Е. Научное обоснование мероприятий по профилактике дефицита микронутриентов среди женщин репродуктивного возраста и детей до 5 лет. Астана; 2014: 234.
9. Сокрут В.Н., Казаков В.Н. Связь физической работоспособности с показателями здоровья. Донецк: Каштан; 2011: 619.
10. Abbot N.C. Chronic fatigue syndrome. Lancet 2006; 67 (9522); 1574.
11. Heim C. et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. Archives of general psychiatry 2006; 63 (11): 1258–1266.
12. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Therap. Adv. Gastroenterol. 2011; 4(3): 177–84.
13. Pasricha S.R., Flecknoe–Brown S.C., Allen K.J. et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med. J. Aust. 2010; 193(9): 525–32.
14. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. Geneva: WHO/NHD, 2001.
15. WHO; CDC. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global database on anemia. Geneva: World Health Organization; 2008: 1.

## SUMMARY

### IRON-DEFICIENCY ANEMIA AS A FACTOR OF DEVELOPMENT OF ASTHENIA SYNDROME

Muldaeva G., Rukaber N., Arystan L.,  
Haydargalieva L., Kenzhetaeva Z.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The aim of this research was to determine the frequency and degree of severity of asthenic syndrome (AS) and es-

timation of physical health of women with iron-deficiency anemia (IDA) and without it. 30 women were inspected with the set diagnosis of IDA and 20 nearly were healthy. All participants were assessed according objective status. AS was determined by the scale of estimation of asthenia - Scale Asthenic Conditions (SAC) of LD Malkova, the scale of subjective evaluation of asthenia (MFI-20). Level of somatic health was appraised by methodology of LG Apanasenko.

As a result of research it was found that in 100% of women with IDA, which more often occurs with expressed hypoxic syndrome, that aggravates a process of AS. The severity of AS directly depends on the degree of IDA. The presence of IDA contributes to decreased physical activity of patients because of progressive weakness and fatigue. The level of physical health is rated as “low” due to low reserve capacity of the cardiorespiratory system and power qualities. In the control group, incidence of AS is significantly lower (40-55%) and the degree of severity in most cases is weak and moderate.

The obtained data allow to make the conclusion that the medicines for correction of AS must be necessarily included in therapy of IDA.

**Keywords:** iron-deficiency anemia, asthenia syndrome, women, fertility age, physical health.

## РЕЗЮМЕ

### ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ АСТЕНОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА

Мулдаева Г.М., Рукабер Н.С., Арыстан Л.И.,  
Хайдаргалиева Л.С., Кенжетева З.А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Целью данного исследование явилось определение частоты и степени тяжести астенического синдрома и оценка уровня соматического здоровья у женщин с и без железодефицитной анемии.

Обследовано 50 женщин: 30 - с железодефицитной анемией (ЖДА) составили основную группу и 20 женщин без нее - контрольную. Всем женщинам проведена оценка объективного статуса. Для выявления астенического синдрома (АС) применялись шкалы оценки астении - шкала астенического состояния (ШАС) Л.Д. Малковой, шкала субъективной оценки астении MFI-20; для оценки уровня соматического здоровья использовалась методика Л.Г. Апанасенко.

В результате проведенного исследования установ-

лено, что АС встречается у 100% женщин с ЖДА, чаще протекает с выраженным циркуляторно- гипоксическим синдромом, усугубляя течение АС. Тяжесть проявления АС напрямую зависит от степени ЖДА. Наличие ЖДА способствует снижению физической активности пациентов, вследствие прогрессирующей слабости и повышенной утомляемости. Уровень соматического здоровья оценивается как «низкий» за счет пониженных резервных возможностей кардиореспираторной

системы и силовых качеств. В контрольной группе частота выявления АС значительно ниже (40-55%) и степень выраженности в большинстве случаев соответствует слабой и умеренной.

На основании данных, полученных в ходе проведенного исследования, у пациентов с ЖДА, наряду с заместительной терапией препаратами железа целесообразно назначение лекарственных средств для коррекции АС, в частности фитоадаптогенов.

### რეზიუმე

რკინადეფიციტური ანემია, როგორც ასთენოვეგეტატიური სინდრომის განვითარების ფაქტორი

გ. მულდაევა, ნ. რუკაბერ, ლ. არისტან, ლ. ხაიდარგალიევა, ზ. კენჟეტაევა

ყარაღანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ასთენოვეგეტატიური სინდრომის სიმძიმის ხარისხის და სისშირის განსაზღვრა რკინადეფიციტურ და არარკინადეფიციტურ ანემიით შეპყრობილ პაციენტ ქალებში და სომატური ჯანმრთელობის დონის შეფასება. გამოკვლეულია 30 დადგენილი რკინადეფიციტური ანემიის დიაგნოზით და 20 პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალი. ყველა მონაწილეში შეფასებულ იქნა ობიექტური სტატუსი. ასთენოვეგეტატიური სინდრომის გამოსავლენად გამოყენებული იყო ასთენიის შეფასების შკალა - ასთენიური მდგომარეობის შკალა ლ.დ. მალკოვას მიხედვით, ასთენიის სუბიექტური შეფასების შკალა MFI-20, სომატური ჯანმრთელობის დონის შეფასებისათვის - ლ.გ. აპანასენკოს მეთოდოლოგია.

ასთენოვეგეტატიური სინდრომის მიმდინარეობას. ასთენოვეგეტატიური სინდრომის სიმძიმე პირდაპირ დამოკიდებულია რკინადეფიციტური ანემიის სიმძიმის ხარისხთან. რკინადეფიციტური ანემიის არსებობა იწვევს ფიზიკური აქტივობის დაქვეითებას, სისუსტის და დაღლილობის პროგრესირებას. სომატური ჯანმრთელობის დონე შეფასდა როგორც «დაბალი» კარდიორესპირატორული სისტემის სარეზერვო შესაძლებლობის და ძაღობრივი ხარისხის გათვალისწინებით. საკონტროლო ჯგუფში ასთენოვეგეტატიური სინდრომის გამოვლენის სისშირე საკმაოდ დაბალია (40-55%) და უმრავლეს შემთხვევაში მისი გამოვლინების ხარისხი შეესაბამება სუსტ და ზომიერ კონდიციას.

ჩატარებული გამოკვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ასთენოვეგეტატიური სინდრომი აღმოაჩნდა რკინადეფიციტური ანემიით დაავადებულ ყველა ქალს, ხშირად მიმდინარეობს გამოხატული ცირკულატორულ-ჰიპოქსიური სინდრომით და ამძიმებს

ჩატარებული კვლევის მონაცემების საფუძველზე ავტორებს მიზანშეწონილად მიაჩნიათ რკინადეფიციტური ანემიის მკურნალობაში ჩაერთოს პრეპარატები ასთენოვეგეტატიური სინდრომის კორექციისათვის, კერძოდ, ფიტოადაპტოგენები.



## ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДОВ СЕМЯН *VITEX AGNUS CASTUS L.*, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Кикалишвили Б.Н., Зурабашвили Д.З., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;  
Центр психического здоровья и превенции наркомании;  
Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Витекс - прутняк обыкновенный, Авраамово дерево (*Vitex agnus castus L.*) представляет собой древовидный кустарник семейства вербеновых (*Verbenaceae*), достигает высоты до 4,0-8,0 метров, обладает широким ареалом произрастания, солнцелюбив, хорошо акклиматизируется на суглинках, песчаных и каменистых почвах; имеет широкое распространение вдоль Черноморского побережья. Название кустарника произошло от латинского слова вязать (*Vieta*), т.к. его ветви традиционно использовались для плетения хозяйственных предметов. Однако, еще в IV веке до нашей эры листья, плоды, семена кустарника были хорошо известны в области народной медицины. На это указывал Гиппократ, рекомендуя использовать экстракты плодов витекса для лечения женских недомоганий. В Греции витекс получил название целомудренный (*Agnus castus*).

Витекс цветет с июля до конца октября, плодоносит в октябре-ноябре. Плод представляет собой шаровидную сухую четырехгранную костянку диаметром 3-4 см. Его сушат при температуре не выше 40°C. Благодаря остропряному вкусу семян, плоды имеют также кулинарное применение. Их добавляют в супы, варенья, мясные блюда, полукопченые колбасы, рыбные консервы. Что касается использования плодов витекса в медицине, его использовали на Кавказе: экстракты семян применялись при малярии, хронических заболеваниях печени и селезенки, женских болезнях. В народной медицине Кавказа экстракты семян Витекса нашли широкое применение в лечении всевозможных кожных заболеваний.

Согласно данным народной медицины [8], полученные из семян плодов витекса масла способны улучшать состояние кожи, оказывая смягчающее и восстановительное действие. Предотвращают потерю влаги и высыхания кожи. Благодаря наличию витамина Е обильно насыщают кожу влагой и кислородом, делают ее более упругой и бархатной. В средней Азии и на Кавказе настой цветов используется для ванн при кожных заболеваниях. Широко распространено мнение, что масло семян витекса способно ускорять регенерацию тканей и надежно защищает от солнечных ожогов, непосредственно действуя на структуру эпителиальных клеток, обеспечивая дифференцировку и физиологическую функцию эпителия [6].

Плоды *Vitex agnus castus* содержат [6] в большом количестве карбоновые кислоты жирного ряда (муравьиную, уксусную, пропионовую, масляную, валериановую), алкалоиды, витамин С, дубильные вещества, кумарины, флавоноиды (кастицин, кверцетин, кемпферол) и эфирные масла, в состав которых входят цинеол, линолен, пинен, сабинен. В экстрактах плодов Витекс идентифицированы соединения: витексин, кастицин, арметин и ряд фитоэстрогенов [11].

Все части растения содержат иридоиды (аукубин, агнозид), флавоноиды (кастицин, изовитексин, ориентин, изоориентин), а также алкалоиды, дубильные вещества, витамины, микроэлементы и эфирные масла. В состав эфирного масла листьев входят:  $\alpha$  и  $\beta$ -пинены (до 40%), цинеол (в пределах 25%), сабинен, пальмитиновая кислота, хинон, лимонен, лимонол, камфора, борнилацетат. В составе эфирного масла плодов идентифицированы пинен, сабинен, пальмитиновая кислота. Экстрагированное из плодов витекс жирное масло содержит муравьиную, уксусную, масляную, валериановую, капроновую кислоты.

В настоящее время экстракты плодов витекса широко используются в медицине. На их основе созданы препараты, входящие в дофаминомиметическую группу действия. К ним относятся агнукастон, мастодинон, циклодинон, мастогол [5]. Форма выпуска мастогола – таблетки. Одна таблетка содержит сухой экстракт плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus castus*) - 3,2-4,8 мг, что соответствует 40,0 мг высушенного растительного сырья. На основе рандомизированного исследования женщин с масталгией, обусловленной применением контрацептивных препаратов (повышенная секреция пролактина), показано, что экстрагированные из витекса бициклические дитерпены, способные связывать опиоидные рецепторы и  $\beta$ -эндорфины, обладают также высокой дофаминергической, пролактинингибирующей, холинергической и эстрогенной активностью [10]. Показано [11], что несмотря на отсутствие гормонов, экстракты плодов витекс способны влиять на гормональный баланс женского организма, стимулируя гипофиз и повышая выработку лютеинирурина; ингибируют высвобождение пролактина благодаря влиянию на дофаминовые D-2 рецепторы. Косвенным образом повышается уровень прогестерона и оптимизируется его баланс с эстрадиолом. Экстракты рекомендованы

в случаях нарушения менструального цикла, предменструальных напряжений, гиперпролактинемии и бесплодия.

Характеризуя фармакологические возможности витекса Wuttke W., Yarry H. et al. [12], считают, что он обладает противовоспалительным, эстрогеноподобным, антифунгальным, антимикробным и седативным действиями. Спиртовую настойку из зрелых плодов витекса в народной медицине используют при заболеваниях, сопровождающихся подавлением настроения, при сперматорее и импотенции. В мужском бодибилдинге рекомендуется для управления уровня тестостерона. Хорошо известно, что экологические особенности произрастания способны менять композицию и количественный состав растительных масел [8]. Анализ липидного состава масла, экстрагированного из семян плодов витекса обыкновенного, произрастающего в Грузии, не проводился.

Целью исследования явился анализ липидного состава семян плодов витекса обыкновенного (*Vitex agnus castus* L), произрастающего в Грузии.

**Материал и методы.** Объектом исследования явились семена плодов витекса обыкновенного (*Vitex agnus castus* L), культивированного на опытном участке Института фармакохимии им. И. Кутателадзе. Воздушно-сухие семена (температура сушки 40°C) плодов витекса четырежды экстрагировали *n*-гексаном при комнатной температуре (соотношение 1:5). Извлечения объединялись. Вакуум-ротационным испарителем отгоняли органический растворитель. С выходом до 10%, по отношению к воздушно-сырому сырью получали нейтральные липиды (НЛ) в форме маслянистой массы зеленоватого цвета. Нейтральные липиды размещали на пластинках, покрытых силикагелем LS 5/40 с 13% гипсом в следующих системах: 1) петролейный эфир-диэтиловый эфир-уксусная кислота (85:14:1); 2) гексан-диэтиловый эфир (1:1). Пластинки проявляли 30% водным раствором серной кислоты с последующим нагревом и воздействием парамаиода.

Посредством стандартных методов определяли физико-химические константы масла: выявлено кислотное число в пределах 2-3 мгКОН, число омыления в интервале 180-200, иодное число в пределах 100-106%, показатель преломления - 1,462, удельный вес - 0,91, содержание каротиноидов - 1,1 мг%, содержание витамина С - 0,12%.

Из остатков шрота НЛ были выделены полярные липиды в суммарном количестве 1,2%. Экстракция осуществлялась смесью хлороформ-метанол (2:1) последовательно четыре раза. Экстракты сливались и сгущались при температуре 60°C в вакуум-ротационном испарителе. Двухмерная тонкослойная хроматография проведена на пластинках, покрытых силикагелем LS

5/40 с 13% гипсом. Подвижные фазы: 1) хлороформ-метанол - 25% аммиак (65:30:5); 2) хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота-вода (170:25:25:6). Проявление осуществлялось посредством реактива Васьяковского или парамаиода. На белом фоне проявились 5 пятен синего цвета со следующими значениями: Rf-0,87; Rf-0,76; Rf-0,66; Rf-0,53; Rf-0,21.

Жирные кислоты качественно и количественно анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе РТГ-1 рефрактометрическим детектором R-401 («Waters», USA) и колонкой (300x3,0 мм), заполненной обращенной фазой  $\mu$ -бонopak C<sub>18</sub>. Элюент 1) метанол, вода (2:1)+0,1% раствор уксусной кислоты. Элюент 2) тетрагидрофуран, ацетонитрил, вода (5:7:9) +0,1% раствор уксусной кислоты. Расход-2,0 мг/мин.

Результаты обработаны с использованием компьютерной программы OASIS-740 версия 4 (США).

**Результаты и их обсуждение.** В полярных липидах семян витекса качественно обнаружены следующие фосфолипиды: лизофосфатидилхолин (Rf-0,21), фосфатидилхолин (Rf-0,53), фосфатидилэтаноламин (Rf-0,76), *N*-ацилфосфатидилэтаноламин (Rf-0,87) и один - неидентифицированный (Rf-0,66). В нейтральных липидах масла семян витекса качественно идентифицированы углеводороды, триацилглицериды, свободные жирные кислоты и стерины.

Проведенный хроматографический анализ масла семян витекса (*Vitex agnus castus* L) выявил его сложный жирнокислотный состав. В масле качественно и количественно идентифицированы шесть насыщенных, одна ненасыщенная и две полиненасыщенные кислоты с временем удерживания от 4,0 до 14,01 минуты; на 15 минуте анализ был прекращен. В группе насыщенных жирных кислот превалировало содержание стеариновой кислоты. Ее уровень достигал 6,04±1,2 мг%. В мизерном количестве оказался уровень арахидиновой кислоты, который не превышал 2,08±0,2 мг%. Остальные четыре идентифицированные насыщенные кислоты приведены в следующем порядке: миристиновая (2,00±0,3 мг%), лауриновая (2,08±0,8 мг%), бегеновая (2,16±0,4 мг%) и пальмитиновая (5,48±1,0 мг%). Согласно полученным данным, насыщенные жирные кислоты по сравнению с ненасыщенными присутствуют в масле семян витекса в достаточно большом количестве. Как было выше изложено, в масле семян витекса идентифицирована только одна моноеновая кислота - олеиновая. Ее уровень был довольно внушительным и достигал 18,55±2,4 мг%. Заслуживает интереса то обстоятельство, что содержание полиеновых кислот оказалось еще более высоким. Согласно полученным в результате исследования данным, линолевая кислота идентифицирована в масле семян витекса в количестве

Таблица. Жирные кислоты масла семян *Vitex agnus castus* (мг%)

Кислоты	Время удерживания (мин.)	Содержание (мг%)	Кислоты	Время удерживания (мин.)	Содержание (мг%)
лауриновая	4,00	2,08±0,8	линолевой	8,65	34,62±3,5
миристиновая	5,02	2,00±0,3	линоленовая	9,04	28,95±2,6
пальмитиновая	6,60	5,48±1,0	арахиновая	11,01	2,08±0,2
неопознана	7,40	1,36±0,7	бегеновая	13,06	2,16±0,2
стеариновая	7,54	6,04±1,2	неопознана	14,01	1,40±0,4
олеиновая	8,05	18,55±2,4			

34,62±3,5 мг%, в то время как уровень линоленовой кислоты был также высок (28,95±2,6 мг%), однако достоверно ниже уровня линолевой кислоты ( $p < 0,001$ ). Кроме приведенных выше качественно и количественно идентифицированных электрических сигналов зафиксировано также наличие двух хроматографических пиков с временем удерживания 7,40 и 14,01 минуты и величиной присутствия 1,36±0,7 мг% и 2,40±0,4 мг%, соответственно. Качественно идентифицировать каждый электрический сигнал оказалось практически невозможным ввиду отсутствия соответствующих внутренних стандартов. Однако предполагаем, что времени удерживания 7,40 минуты соответствует пальмитоолеиновая кислота, а времени удерживания 14,01 минуты - лигноцериновая кислота.

Исследование особенностей липидного обмена, физиологических потребностей целостного организма в растительных маслах и, в первую очередь, экзогенных жирных кислотах является значимой проблемой медицины. Высшие жирные кислоты участвуют в построении большинства клеточных структур, входят в состав мембран, обуславливают степень их проницаемости, определяют рост и развитие органов и тканей, характер течения клеточного метаболизма. В настоящее время в Институте фармакохимии им. И. Кутателадзе широко проводится поиск и выявление фармакологически активных масел, экстрагированных из различных растительных популяций, произрастающих в восточных и западных районах Грузии. Проведена сравнительная оценка липидов семян *Amaranthus Blitoides* S. Wats, произрастающего в Грузии [4], определен липидный и жирнокислотный состав масла семян Тыквы группной (*Cucurbitae Maxima*), культивированной на опытном участке Института [1,3], определен жирнокислотный состав Льна обыкновенного (*Linum usitatissimum*) [3] и многих других представителей флоры страны.

Согласно полученным в результате исследования данным, масло семян витекса, культивированного на опытном участке Института фармакохимии им. И. Кутателадзе, обладает большим количеством насыщенных, ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Линолевая кислота осуществляет значимую роль в

организме человека; снижает уровень холестерина в крови, способствует растворению холестериновых бляшек и нормализует кровяное давление, способна превращаться в арахидоновую, которая является низкомолекулярным биорегулятором и важным предшественником простагландинов. Линолевая кислота идентифицирована в количестве 34,62±3,5 мг%. Все полиеновые жирные кислоты являются обязательными компонентами фосфолипидов биомембран, а арахидоновая и эйкозановая считаются основными предшественниками оксипипидов [9]. Эйкозановая кислота, являясь предшественником простагландинов, по числу связей F- и C-групп циклопентанового ряда, выполняет роль низкомолекулярного биорегулятора. Идентифицированные в масле семян витекса линолевая и линоленовая (28,95±2,6 мг%) кислоты в биологическом отношении незаменимы.

Немаловажным компонентом растительных масел являются насыщенные жирные кислоты, среди которых ведущая роль принадлежит стеариновой кислоте. В исследованном масле семян витекса содержание стеариновой кислоты соответствует 5,48±1,0 мг%. Число встречающихся в растительных маслах жирных кислот большое, однако в состав липидов входят лишь некоторые из них. Наиболее распространены жирные кислоты с углеродными цепями длиной 16 или 18 атомов, на долю которых приходится до 90% всех жирных кислот, образующих триацилглицериды масел. Для кислотных остатков ацилглицеридов жирных кислот характерно наличие четного числа атомов углерода, что является условием их синтеза, ибо они образуются путем прибавления двууглеродных звеньев к растущей углеродной цепи. В природе распространена только ЦИС-форма насыщенных жирных кислот, когда атом водорода у углеродов находится по одну сторону плоскости, проведенной через двойную связь.

В масле семян витекса в достаточно большом количестве идентифицированы арахидоновая (2,08±0,2 мг%) и бегеновая (2,16±0,4 мг%) насыщенные жирные кислоты. Их принято относить к биологически активным компонентам [7]. Физиологическая функция природных

масел, их биологическая активность, в основном, связана с содержанием и количественным соотношением насыщенных, ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Под действием соответствующих ферментов (элонгаз и десатураз) высшие сосудистые растения способны самостоятельно синтезировать из ацетата пальмитиновую кислоту и в дальнейшем превращать в стеариновую и олеиновую.

Масло семян витекса, наравне с ординарными жирными кислотами, содержит ряд высокоактивных биологически значимых высших жирных кислот. Обнаруженная в результате проведенного исследования уникальная композиция высших жирных кислот в масле семян витекса указывает на высокую биологическую активность масла и медицинскую значимость. Результаты качественного и количественного анализа масла семян витекса диктуют необходимость поиска природных масел, всестороннего анализа и их изучения на содержание и композицию высших жирных кислот.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г. и др. Высшие жирные кислоты масла семян Лен обыкновенный (*linum usitatissimum*) и их биологическая активность. *Georgian Medical News* 2014; 2(227): 86-88.
2. მაღანია მ., სულაქველიძე ც., კიკალიშვილი ბ., ტურაბელიძე დ. საქართველოში მოზარდი მ სვილი გოგრის ჩუცურბიტა მახიმა დუცჰ თესლების ლიპიდები. ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა 2015; 5: 59-61.
3. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Турабелидзе Д.Г. и др. Жирнокислотный состав масла семян Тыквы крупной (*Cucurbita maxima duch*), культивированной в Грузии. *Georgian Medical News* 2014; 9(234): 138-141.
4. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Сулаквелидзе Ц.П. и др. Изучение липидов семян *Amaranthus Blitodes* S. Wats, произрастающего в Грузии. *Georgian Medical News* 2015; 6(243): 76-79.
5. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Эффективность лечения масталгии, возникшей на фоне приема комбинированных оральных контрацептов, препаратом экстракта *Vitex Agnus Castus*. Научный центр акушерства, гинекологии им. В.И. Куланова. М.: 2010; 20.
6. Порошин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. Систематический анализ состава и механизмов молекулярного воздействия стандартизированных экстрактов *Vitex agnus castus*. Российский центр инст. Микроэлементов ЮНЕСКО. М.: 2015; 18.
7. Berger D., Schaffner W., Schrader E. et al. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 264(3): 150-162.
8. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklis. Тб.: 2005.

9. Harlay B. In search of Labiatae in Brazil. *Newsletter for Lamiaceae, Verbenaceae Research* 2014. ISSN. 1470-0123: 5-10.

10. Mere P., Gorkow C., Schrodter A. et al. The effect of a special agnus castus extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 04(6): 447-453.

11. Schellenberg R. Treatment for premenstrual syndrome with *Agnus castus* fruit extract. Placebo controlled study. *British Medical Journal* 2014; 322 (7279): 134-144.

12. Wuttke W., Yarry H., Christoffer V. et al. *Vitex Agnus castus* pharmacology and clinical indicators. *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes* 2013; 10(4): 348-357.

#### SUMMARY

#### STUDY OF LIPIDS SEED'S OIL OF VITEX AGNUS CASTUS GROWING IN GEORGIA

**Kikalishvili B., Zurabashvili D., Sulakvelidze Ts., Malania M., Turabelidze D.**

*Tbilisi State Medical University, Kutateladze Institute of Pharmacochimistry; Center of Mental Health and Prevention of Addiction; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia*

There was established the lipid composition of the seeds of *Vitex agnus castus* L. by the qualitative and quantitative methods of analyses. There were received neutral lipids from the seeds by extraction with hexane in the yield 10%, counted on dry material. For the divide of neutral lipids there was used silica gel plates LS 5/40 in the systems of solvents: 1. petroleum ether-diethylether-acidum aceticum (85:14:1), 2. hexane-diethylether (1:1). After obtaining neutral lipids from the residual plant shrot pollar lipids was extracted with the mixture of chloroform-methanol (2:1) and was divided on silica gel plates LS 5/40, mobile phase: 1. chloroform-methanol-25% ammonium hydrate 2. chloroform-methanol icy acetic acid-water (170:25:25:6). In the sum of polar lipids qualitatively were established phospholipids: lisophosphatidylcholine, phosphatidylinosit, phosphatidylethanolamine and N-acylphosphatidylethanolamine, in neutral lipids, hydrocarbons, triglycerids, free fatty acids and sterines. By the method of high performance liquid chromatography analyses there were identified following free fatty acids: lauric, myristic, palmitic, stearic, linolic, linolenic, arachidic and begenic, unsaturated oleic and polyunsaturated linolic and linolenic acids. obtained oil with unique composition from the seeds of *Vitex agnus-castus* indicates to its high biological activity and importance for usage in medicine.

**Keywords:** Chromatography, Lipids, *Vitex Agnus Castus*.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДОВ СЕМЯН VITEX AGNUS CASTUS L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Кикалишвили Б.Н., Зурабашвили Д.З.,  
Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе; Центр психического здоровья и превенции наркомании; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия*

Качественно и количественно определен липидный состав масла семян Vitex agnus castus L., произрастающего в Грузии. Нейтральные липиды получали путем экстрагирования Н-гексаном с выходом до 10% по отношению к воздушно-сырому сырью. Нейтральные липиды размещали на пластинках, покрытых силикагелем LS 5/40 с 13% гипсом в следующих системах: 1). петролейный эфир-диэтиловый эфир-уксусная кислота (85:14:1); 2). гексан-диэтиловый эфир (1:1). Пластинки проявляли 30% водным раствором серной кислоты с последующим нагревом и воздействием параами иода.

Полярные липиды экстрагировали смесью хлороформ-метанол (2:1) из остатков шрота нейтральных липидов двухмерно разделяли на пластинках, покрытых силикагелем LS 5/40. Подвижные фазы: 1) хлороформ-метанол – 25% аммиак (65:30:5) 2) хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота- вода (170:25:25:6).

В суммарном количестве полярных липидов качественно обнаружены следующие фосфолипиды: лизофосфатидилхолин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, N-ацилфосфатидилэтаноламин и один - неидентифицированный. В суммарном количестве нейтральных липидов масла семян витекса качественно идентифицированы углеводороды, триацилглицериды, свободные жирные кислоты и стеринны.

Стандартными методами определены некоторые физико-химические константы масла семян витекса. Жирные кислоты анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В нейтральных липидах семян витекса идентифицировано наличие насыщенных, ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Из насыщенных - лауриновая, миристиновая, палмитиновая, стеариновая, арахидиновая и бегеновая; из ненасыщенных идентифицирована олеиновая, из полиненасыщенных – линолевая и линоленовая.

Уникальная композиция масла семян Витекса указывает на его высокую биологическую активность и медицинскую значимость.

## რეზიუმე

საქართველოში მზარდი Vitex agnus castus თეს-  
ლების ლიპიდების კვლევა

ბ. კიკალიშვილი, დ. ზურაბაშვილი, ც. სულაქველიძე,  
მ. მალანია, დ. ტურაბელიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერ-  
სიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის  
ინსტიტუტი; ფსიქიკური ჯანმრთელობის და  
ნარკოლოგიის პრევენციის ცენტრი; თბილისის  
ი. ჯავახიშვილის სახ. სახელმწიფო უნივერ-  
სიტეტი, საქართველო

საქართველოში მზარდი Vitex agnus castus L. თეს-  
ლებში თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალი-  
ზის მეთოდებით შესაწავლილია ლიპიდების  
შემადგენლობა.

ნეიტრალური ლიპიდები მიღებოდა თესლების  
ჰექსანით ექსტრაგირებით, გამოსავლით 10%-მდე  
მშრალ ნედლეულზე გადაანგარიშებით. ნეიტრა-  
ლური ლიპიდების დაყოფისათვის გამოიყენე-  
ბოდა სილიკაგელის ფირფიტა LS 5/40 13% თა-  
ბაშირით შემდეგ სისტემებში: 1) პეტროლენის  
ეთერ-დიეთილეთერძმარშავა (85:14:1), 2) ჰექსან-  
დიეთილეთერი (1:1). ფირფიტები მჟღავნებოდა  
გოგირდმჟავას 20% ხსნარით, შემდგომი შეთბობით  
და იოდის ორთქლის მოქმედებით.

პოლარული ლიპიდების ჯამურ რაოდენობაში  
თვისობრივად დადგენილ იქნა: ლიზოფოსფა-  
ტიდილქოლინი, ფოსფატიდილქოლინი, ფოსფატი-  
დილეთანოლამინი, N-აცილფოსფატიდილეთა-  
ნოლამინი და ერთი - არაიდენტიფიცირებული,  
ხოლო ნეიტრალური ლიპიდების ჯამურ რაოდე-  
ნობაში იდენტიფიცირებულია ნახშირწყალბადები,  
ტრიგლიცერიდები, თავისუფალი ცხიმოვანი მჟა-  
ვები და სტერინები.

სტანდარტული მეთოდებით განისაზღვრა ვიტექსის  
თესლების ზეთის ზოგიერთი ფიზიკურ-ქიმიური  
კონსტანტა. მაღალეფექტური სითხური ქრომატო-  
გრაფიული მეთოდით იდენტიფიცირებულია ნაჯერი,  
უჯერი და პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები. ნაჯერი  
ცხიმოვანი მჟავები - ლაურინის, მირისტინის, პალმი-  
ტინის, სტეარინის, არაქინონის და ბეგენის მჟავები;  
უჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან - ოლეინის მჟავა,  
პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავებიდან კი - ლინოლის  
და ლინოლენის.

ვიტექსის თესლებიდან მიღებული უნიკალური  
შემადგენლობის ზეთი მიუთითებს მის მაღალ  
ბიოლოგიურ აქტივობაზე და მის მნიშვნელობაზე  
მედიცინაში გამოყენებისათვის.

## СКРИНИНГ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ И ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ В ГРУЗИИ, НА АЛКАЛОИДНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *BUXUS COLCHICA* POJARK

Вачнадзе Н.С., Мchedлидзе К.З., Новикова Ж.Н., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе В.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия

Статья посвящается 90-летнему юбилею академика НА Грузии Э. П. Кемертелидзе

Грузия является регионом, где сочетаются богатые геоморфологические, почвенно-климатические условия, что, в свою очередь, способствует произрастанию в природе 4150 видов растений, характерных как для лесной, степной, горной так и для субтропической, субальпийской, альпийской растительностей [10, 12]. Систематическое изучение дикопроизрастающих и интродуцированных видов растений Грузии на содержание алкалоидов проводилось начиная с 1946 г. в регионах: Абхазия, Сванети, Рача-Лечхуми, Самегрело, Имерети, Гурия, Аджария, Шида Картли, Мтиулети, Туш-Пшав-Хевсурети, Кахети, Кизики, Гаре Кахети, Триалети, Квемо Картли, Джавахети. Локальные биоэкологические и почвенно-климатические зоны в этих регионах, особенно на черноморском побережье Аджарии, способствовали интродукции ценных с лекарственной точки зрения иноземных видов растений, кустарников, деревьев, среди них алкалоидоносцы: *Cathranthus G. Don.*, *Magnolilia L.* (17 разновидностей), *Phellodendron lavalleyi (Dode)*, *Phellodendron amurense Rupr.*, виды *Mahonia Nutt.*, *Menispermum dauricum D.C.*, *Sophora japonica L.*, виды *Buxus*: *B. colchica Pojark*, *B. balearica Willd.*, *B. hyrcana Pojark*, *B. sempervirens L.*, *B. microphylla Siebold et Zucc.* и др. [5,10,11,12,14,16,18]

Целью исследования явился поэтапный скрининг раннее выявленных видов растений на достоверность алкалоидности, выявление специфической фармакологической активности стероидных алкалоидов *Buxus L.*, определение подлинности растительного лекарственного сырья (листья и побеги *B. colchica Pojark.*) на основе анатомических микродиагностических признаков.

**Материал и методы.** Фармакологические исследования проводились в отделе предклинической фармакологии института. Объектами исследования были доставленные экспедицией образцы растений, в том числе, виды *Buxus*, которые, после установления ботанической идентичности в отделе Фармакоботаники института, сушили воздушно-теньевым способом, измельчали и анализировали на содержание алкалоидов.

Качественный и количественный анализ вегетативных органов растений на содержание алкалоидов. 20 г

измельченных листьев, стеблей, подземных органов растения экстрагировали этиловым спиртом при нагревании на водяной бане и настаивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Экстракт фильтровали и упаривали под вакуумом, растворяли в 2N HCl и проводили реакции осаждения алкалоидов реактивами Драгендорфа, Зоненштейна, Вальсера, Майера, кремневольфрамовой и пикриновой кислотами [9].

Образцы растений, которые проявляли положительную реакцию на алкалоиды, подвергали дальнейшему анализу: 50г анализируемого образца растения экстрагировали в аппарате Сокслета метиловым спиртом (1 л). К полученному экстракту добавляли 40мл воды, 5 мл 0,5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и под вакуумом сгущали до удаления органического растворителя. Оставшийся водно-кислый раствор подщелачивали 25% NH<sub>4</sub>OH до pH 9-10 и алкалоиды экстрагировали хлороформом. Объединенные хлороформенные извлечения сгущали под вакуумом до объема 25 мл («А»), из которого производили забор проб (1-5 мл) для титрации в неводной среде 0,1N HClO<sub>4</sub> [8]. Если образцы растений содержали неизвестные алкалоиды, проводили приближенный анализ, принимая среднюю молекулярную массу алкалоидов в расчетной формуле в пределах 300-350.

Оставшийся объем экстракта «А» сгущали под вакуумом досуха и получали сумму третичных оснований. Водно-щелочной раствор содержал четвертичные алкалоиды и N-оксиды, которые экстрагировали смесью растворителей хлороформ-этанол (3:2).

Хроматографирование полученных экстрактов проводили в тонком слое на пластинках Merck в основных, кислых и нейтральных системах. Готовые хроматограммы проявляли модифицированным реактивом Драгендорфа (Мюнье). Хроматографирование на бумаге проводили в системах бутанол - пиридин - вода (6:4:2), бутанол - уксусная кислота - вода (4:1:2), проявители - 0,25% раствор нингидрина и раствор Анилин-фталата.

Получение в эфире растворимой суммы алкалоидов из *Buxus colchica*. 0,5кг воздушно-сухих молодых побегов *colchica*, собранных в фазе начала вегетации (Аджария) экстрагировали этиловым спиртом

методом настаивания при комнатной температуре. Объединенные спиртовые извлечения сгущали под вакуумом. Густой экстракт обрабатывали 10% раствором уксусной кислоты. Кислые извлечения подщелачивали 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH 9-10 и алкалоиды экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные эфирные извлечения промывали дистиллированной водой до нейтральной реакции промывных вод, обезвоживали безводным сульфатом натрия, сгущали под вакуумом досуха. Получили в эфире растворимую сумму алкалоидов (6,0 г).

*Получение водного экстракта из молодых побегов видов V. colchica, V. balearica, V. sempervirens.* По 100 г измельченных молодых побегов *V. colchica*, *V. balearica*, *V. sempervirens* экстрагировали на водяной бане при перемешивании с обратным холодильником. Соотношение сырье/экстрагент 1:10. Полученный экстракт настаивали при комнатной температуре, фильтровали и центрифугировали. Надосадочную жидкость сгущали под вакуумом, густой экстракт сушили досуха в вакуум сушильном шкафу. Получили аморфные суммы алкалоидов из *V. colchica*, *V. balearica*, *V. sempervirens*: 6,5г; 8,0г; 3,2г соответственно.

Идентификацию алкалоидов в эфире растворимой суммы и в водном экстракте проводили методом тонкослойного хроматографирования на пластинках Merck в системе метанол – гексан - 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (40:5:3). Детектор реактив Драгендорфа.

Свидетелями служили истинные образцы алкалоидов, полученные нами ранее из *V. colchica*: буксамин – E; циклобуксин – D; псевдоциклобуксин – D; L – циклопротобуксин – C; циклопротобуксин – A; буксаминол - G. Новые основания: N – 3 диметил – C – 20 – N – метиламиноциклопротобуксин – C; (-) N – окись – 3 – O – 16a гидроксид 3a, 20a – монометиламино – 4 – метилен – 14a – метил - 9b, 19 – циклобуксин [14,15].

Анализ на содержание полисахаридов и аминокислот в водном экстракте проводили методом бумажного хроматографирования в системах бутанол – пиридин - вода (6:4:2) и бутанол - уксусная кислота - вода (4:1:2) соответственно.

*Фармакологическое исследование алкалоидов Vixus.* Испытание водных экстрактов *V. colchica*, *V. balearica*, *V. sempervirens* и буксамин – E хлорида на спазмолитическую активность проводили на изолированных отрезках подвздошной кишки морских свинок.

Тестирование растворимой в эфире суммы алкалоидов *V. colchica* проводилось на полосках дна желудка крыс, инкубируемых в гипермагниевом растворе Тиродде при 37° и аэрируемых воздухом. В качестве стандартного

агониста использовали хлористый барий. Изучаемое вещество находилось в контакте с изолированным органом в течение 10 мин. до кумулятивного введения хлористого бария. Каждая концентрация исследуемого вещества изучалась на 4-6 объектах.

Острая токсичность ( $\text{LD}_{50}$ ) растворимой в эфире суммы алкалоидов изучалась на беспородных белых мышах обоего пола массой 25-35 г при внутрибрюшинном способе введения. Животные были разделены на группы по 6 особей в каждой. Установление проводили методом пробит-анализа [3].

Субхроническая токсичность водного экстракта и растворимой в эфире суммы алкалоидов проводилась на мышах (n=20: по 10 животных в группе) при двухнедельном введении. Учитывая вес животного, ежедневная доза была выбрана 70 мг/кг внутрибрюшинно, контрольным животным (n=10) вводили по 0,5 мл изотонического раствора NaCl.

Оценивались гепатотоксическое, нейротоксическое, нефротоксическое и гастротоксическое действия, влияние на болевую чувствительность. При токсикологических исследованиях использовались стандартные тесты и методы [8].

*Анатомическое исследование побегов и листьев Vixus colchica.* Материал для изучения особенностей микроstructures побегов и листьев *V. colchica*, был собран в условиях средней влажности. Для аналитических срезов выбор объектов производили со среднего яруса надземных органов растения. Препараты изготавливали от руки на живом материале, окрашивая 1% раствором сафранила (время окраски 24 часа). Срезы помещали на предметное стекло в каплю глицерина и просматривали в световом (Carl Zeiss, jeneva) и стереоскопическом (MBC-2) микроскопах. Фотоматериал фиксировали цифровым фотоаппаратом (Canon Digital IXVS 75), результаты обрабатывали в компьютерной программе Adobe Photoshop [2,13,16,17].

Все данные, полученные в результате исследований, статистически обрабатывались с применением t-критерия Стьюдента (пакет программ статистической обработки SPSS v.12.0).

**Результаты и их обсуждение.** В результате поэтапного скрининга ранее выявленных видов растений на достоверность алкалоидоносности установили, что до 370 видов могут быть отнесены к достоверно алкалоидосодержащим растениям, относящихся, в основном, к семействам: *Amaryllidaceae*, *Apocynaceae*, *Asteraceae*, *Berberidaceae*, *Boraginaceae*, *Buxaceae*, *Caricaceae*, *Caryophyllaceae*, *Dipsacaceae*, *Ephedraceae*, *Fabaceae*, *Fumariaceae*, *Helleboraceae*, *Juglandaceae*, *Lamiaceae*, *Magnoliaceae*, *Melanthiaceae*, *Menispermaceae*,

*Papaveraceae, Peganaceae, Ranunculaceae, Rutaceae, Solanaceae, Taxacaceae, Theaceae, Zygophyllaceae.*

Анализ видов *B. colchica*, *B. balearica*, *B. hircana*, *B. sempervirens*, *B. microphylla*, собранных в фазе начала вегетации (молодые побеги, листья) в Аджарии, на содержание суммы алкалоидов выявил: 2,85%, 0,95%, 1,65%, 5,0%, 1,83% соответственно.

В результате качественного анализа в эфире растворимой суммы алкалоидов *B. colchica* методом тонкослойного хроматографирования в присутствии восьми свидетелей идентифицированы известные алкалоиды буксамин – E; циклобуксин – D; L – цитопробуксин - C и новое основание N – 3 - диметил – C – 20 N – метиламиноциклопротобуксин - C. Из них доминантом в эфирной субстанции является фармакологически активный алкалоид буксамин-E. Хроматографированием в тонком слое и методом бумажной хроматографии водного экстракта в присутствии свидетелей установили, что основными компонентами являются в воде растворимый алкалоид буксаминол-G и новое основание : (-)N – окись – 3 – O - 16a гидроксид 3a, 20a – монометиламино – 4 - метил – 14a-метил - 9β,19 – циклобуксин; среди растворимых в воде полисахаридов идентифицированы: арабиноза, галактоза, глюкоза, следы: рамнозы, ксилозы и галактуроновой кислоты; из аминокислот присутствовали: пролин, фенилаланин, аспарагин, аспарагиновая кислота.

В результате фармакологического испытания суммы алкалоидов растворимых в эфире и в водном экстракте *B. colchica* и буксамин – E хлорида установлено: алкалоид буксамин в концентрации  $1 \times 10^{7 \text{ мг/мл}}$  полностью предупреждает спазм, вызванный ацетилхолином и хлористым барием (в концентрациях  $1 \times 10^{-4}$  г/мл). В концентрации  $1 \times 10^{-5}$  г/мл изучаемой при трехминутной экспозиции с объектом алкалоид уменьшал сокращения, вызванные ацетилхолином и хлористым барием, на 33,5 и 50%, соответственно. В эфирорастворимой субстанции, основным компонентом которой является алкалоид буксамин - E, в концентрации  $1 \times 10^{-4}$  г/мл полностью предотвращается сокращение изолированных полосок дна желудка крыс, вызванное хлористым барием, а при концентрации  $1 \times 10^{-5}$  г/мл максимум сокращения уменьшается в среднем на 60%. Острая токсичность ( $LD_{50}$ ) эфирной суммы алкалоидов составила -  $702,1 \pm 177$ ; 2 мг/кг.

Изучение влияния на гладкие мышцы водных экстрактов, полученных из видов *B. colchica*, *B. balearica*, *B. sempervirens*, показало, что все исследуемые экстракты проявляют спазмолитическую активность. По силе действия водных экстрактов их можно расположить в следующем порядке: *B. colchica* > *B. balearica* > *B. sempervirens*. Одновре-

менно установлено, что при внутривенном введении водный экстракт *B. colchica* проявляет достаточно выраженное антигистаминное действие.

При испытании субхронической токсичности оценивались гепатотоксическое, нейротоксическое, нефротоксическое и гастротоксическое действия суммарных субстанций и их влияние на болевую чувствительность. В результате проведенного исследования статически достоверных различий между животными опытных и контрольной групп ни по одному из регистрируемых показателей не выявлено.

Изучение особенностей микроструктуры побегов и листьев *B. colchica* выявило: продольный срез побега овальный, четырехгранной формы, кутикула однослойная, прямая, средней толщины (Рис. А.1). Опушение редкое, трихомы простые, конусовидные – одно, или многоклеточные. Эпидерма однослойная. Основоположные клетки побега принадлежат прямолинейному клану [2], (Рис.С.9). По отношению к эпидермису фиксируются выдвинутые устьицы. На гранях побегов расположена пластинчатая колленхима и дополнительные пучки проводящей системы (Рис. А. 2; 3.). В паренхиме коры в небольшом количестве просматриваются кристаллы оксалата кальция. Паренхима коры граничит с толстостенными, тупоугольными клетками (Рис. А.4). Транзиторная система моноциклическая; цилиндрический луб граничит с однородной массивной древесиной (Рис.А.5; 6). В древесине дифференцированы толстостенные трахеиды. Радиальные лучи древесины, в основном, одно- или двурядные (Рис. В.7; 8).

Мезофилл листа дорзивентральной структуры (Рис. D). По расположению устьиц листья *B.colchica* гипостоматического типа, по отношению к эпидермису устьицы приподняты. Лист с одной главной жилкой (Рис. F). Края пластинки загнуты вниз. Лист слабо опушен конусовидными трихомами. На поперечном срезе пластинки листа видна с двух сторон однорядная эпидерма. Палисадная паренхима одно- или двурядная. Типичная палисадная ткань соседствует с нетипичными палисадными клетками (Рис. D.10;11). В губчатой паренхиме клетки изодиаметрической формы, характеризуются рыхлым расположением (Рис. D.13). По краям пластинки листа выделяются склеренхимные пучки (Рис. E.14). В главной жилке расположенная проводящая ткань листьев *B. colchica* принадлежит к коллатеральному типу (Рис. F.15). В мезофилле листа расположены зерна крахмала и кристаллы оксалата кальция.

Основоположные клетки верхнего эпидермиса листа относятся к прямолинейному клану второго порядка гнутостеночного типа (Рис. G.16), а основоположные клетки нижнего эпидермиса – криволинейного кла-



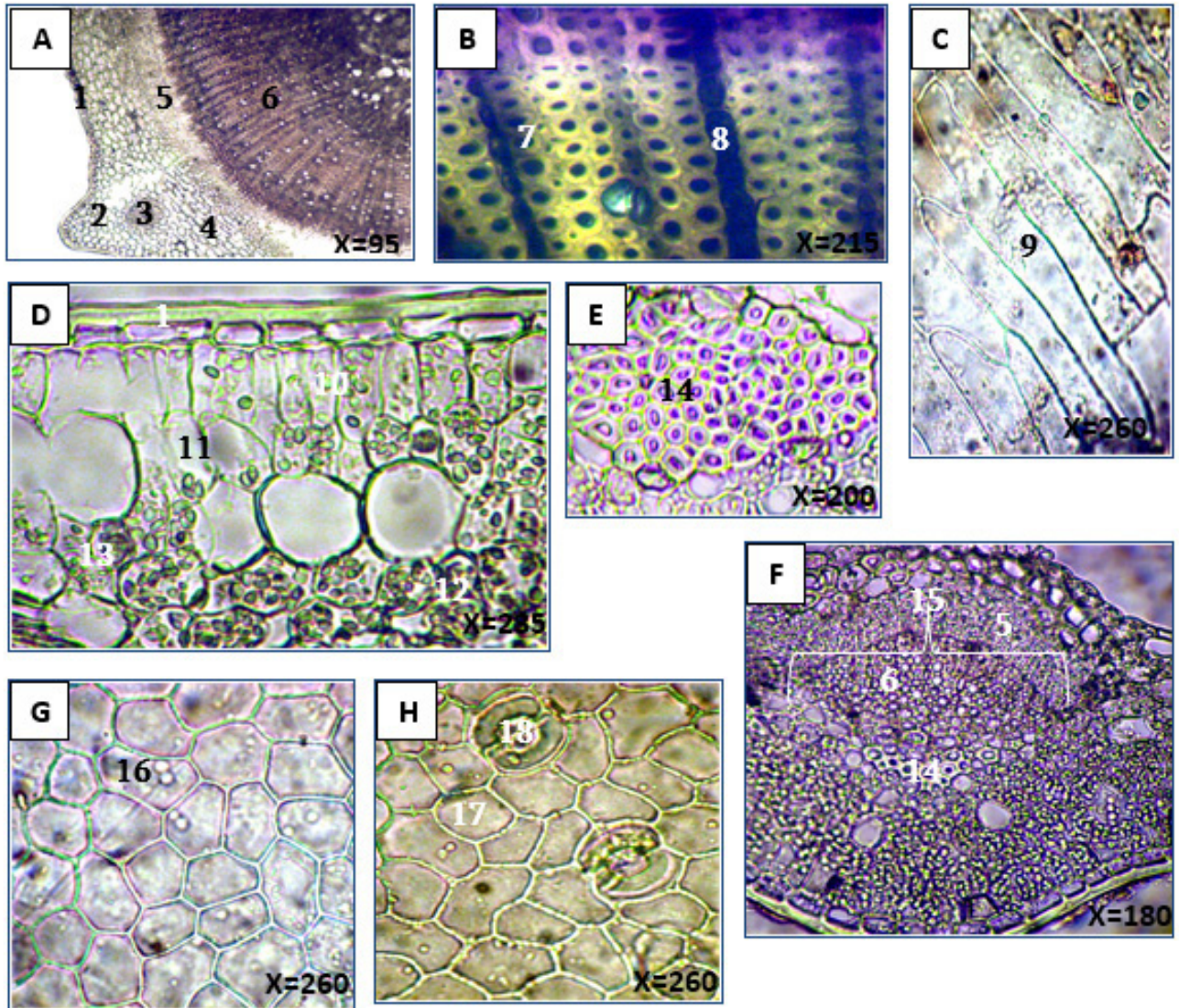


Рис. Микроструктурные особенности побега и листа *B. colchica* Pojark.

А. Фрагмент текстуры побега; В. Часть поперечного разреза древесины; С. Основоложные клетки эпидермиса побега; Д. Поперечное сечение листа; Е. Склеренхимная ткань в мезофилле листа; F. Проводящий пучок главной жилки; G. Основоложные клетки верхнего и H. нижнего эпидермиса листа.

1. Кутикула, эпидермис; 2. Пластинчатая колленхима; 3. Периферический проводящий пучок побега; 4. Паренхима коры; 5. Луб; 6. Паренхима древесины; 7. Трахеида; 8. Радиальные лучи; 9. Строчные прямолинейные клетки; 10. Столбчатая, 11. Столбчатообразная и 12. Губчатая паренхима листа; 13. Изодиаметрические клетки; 14. Склеренхимные клетки; 15. Коллатеральный проводящий пучок;

16. Клетки прямолинейного клана гнутостеночного типа;

17. Клетки криволинейного клана кривостеночного типа; 18. Устьице парацитного типа

на кривостеночного типа. На абаксиальной стороне пластинки листа расположены устьицы парацитного строения (Рис. H.18).

Таким образом, в результате поэтапного скрининга растений флоры Грузии выявлено до 370 видов достоверно алкалоидоносных растений. Виды *B. colchica*, *B. balearica*, *B. sempervirens*, произрастающие и интродуцированные в Грузии, содержащие стероидные алкалоиды, предложены в качестве лекарственных растений. Суммарные субстанции растворимых в эфире суммы алкалоидов и водные экстракты, полу-

ченные из *B. colchica*, *B. balearica*, *B. sempervirens*, согласно фармакологическим исследованиям, проявили достаточно выраженную спазмолитическую и антигистаминную активности. При испытании субхронической токсичности достоверных различий между животными опытными и контрольных групп ни по одному из регистрировавшихся показателей не выявлено.

Изучение микроструктурных диагностических особенностей листьев и стеблей *Buxus colchica* выявило моноциклическую транзиторную систему и волок-

нистые трахеиды побега. Установлено, что мезофилл листа гипостоматический, дорзивентральной структуры. Основоположные клетки верхнего эпидермиса прямолинейные, а нижнего - криволинейные; устьица – паразитного типа. Каждый из признаков может быть использован при установлении подлинности лекарственного сырья.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ვანნაძე ვ., ჯაყელი ე., ბეშიტიანი შვილი დ., სხილაძე ნ., სულაძე თ., ვანნაძე ნ. საქართველოში მოზარდი და ინტროდუცირებული მცენარეების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე. თსსუ შრომათა კრებული 2012; X VI: 135-144.
2. Анели Н.А. Атлас эпидермы листа. Тб.: Изд. Мецниереба; 1975: 107.
3. Беленький М.А. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Изд. Мед. литература; 1963: 148.
4. Вачнадзе В.Ю., Джакели Д.З., Муджири К.С. Алкалоидоносные растения флоры Грузии. Сб. трудов Химия и химические технологии АН Грузии, Тбилиси: Мецниереба; 2001: 349-360.
5. Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Суладзе Т.Ш., Бакуридзе А.Дж., Вачнадзе В.Ю. Алкалоиды интродуцированной в Западной Грузии *Vinca Rosea* L. Georgian Medical News 2013; 11: 85-88.
6. Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Бакуридзе Л.А., Божадзе А.Д., Берашвили Д.Т., Вачнадзе В.Ю. Анализ некоторых видов *Magnolia*, интродуцированных в Западную Грузию, на содержание апорфиновых алкалоидов и их биологическая активность. Georgian Medical News 2015; 4(241): 84-89.
7. Вачнадзе Н.С., Вачнадзе В.Ю., Джакели Э.З., Цакадзе Д.М. *Алкалоиды Buxus Colchica*, *B.Sempervines*, *B.Baliarika*, произрастающие в Грузии. Chemistry of Natural compounds 2009; 45(6): 936-938.
8. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина; 1974: 142.
9. Государственная фармакопея. М.: Медицина; XI(2), 1990: 115, 116, 124, 125, 577, 579, 585.
10. Дмитриева А.А. Определитель растений Аджарии. Тбилиси: Мецниереба; 1990: I, 328.
11. Месхели М.Б., Вачнадзе В. Ю., Вачнадзе Н. С., Берашвили Д.Т., Бакуридзе А. Дж. Феладендрин и *Phellodendron lavalleyi* D., интродуцированного в Грузию. Chemistry of Natural compounds 2011; 47(3): 443.
12. Пилипенко Ф.С. Иноземные деревья и кустарники на Черноморском побережье Кавказа. Л.: Наука; 1978: 286.
13. Сичинава М.В., Алания М.Д., Мchedlidze К.З., Чурадзе М.В., Анели Дж.Н. Химический состав и микроструктурные особенности надземных и подземных вегетативных органов стальника полевого – *Ononis arvensis* L., произрастающего в Грузии. Georgian Medical News 2014; 6(231): 88-94.
14. Флора Грузии. Тбилиси: Мецниереба; 1983: 376.
15. Vachnadze N., Vachnadze V. Alkaloids of *Buxus colchica* and they biological activiti. 3<sup>th</sup> international conference of pharmaceutical sciences „Looking towards the future honoring the past”. Tbilisi: Abstract book, 2015 (May): 157.
16. Vachnadze N., Jakeli E., Vachnadze V., Samsonia Sh., Tsakadze D. N-3-dimethyl- C20-monomethylcycloprotobuxin-C from *Buxus colchica* Pojark. Georgia Chemical Journal 2006; 6(5): 566-567.
17. Gagua N., Mchedlidze K., Vachnadze V., Bakuridze A. Structura peculiarities of the vegetative organs of the species of *Vinca* (*V.minor* L. and *V. herbacea* Walds et Kit). Pharmacognosy Journal 2012; 4 (28): 49-52.
18. Meskheli M., Mchedlidze K., Gogitidze Ts. Anatomical and morphological description of *Pellodendron Lavalleyi* Dode stem bark. Georgian Medical News 2010; 5 (182): 32-38.

## SUMMARY

### SCREENING OF WILD SPREAD AND CULTIVATED OF BUXUS SPECIES GROWING IN GEORGIA ON THE CONTENT OF ALKALOIDS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

**Vachnadze N., Mchedlidze Q., Novikova J., Suladze T., Vachnadze V.**

*Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Georgia*

Georgian flora is represented by about 4150 plant species. Many important alkaloid-containing plant species and among of them are species *Buxus* L. of genus in Adjara. The aims of the research were: sequential screening of the plants for the consistence of alkaloids; Study of anatomical characteristics of *Buxus colchica* Pojark. and revealing of specific pharmacological activity of steroidal alkaloids.

The objects of research were *B. colchica*, *B. balearika* and *B. sempervirens*, growing in Adjara (Georgia), collected in active phase of flowering of the plants. There were revealed 370 species of alkaloid containing plants. Sum of alkaloids and crude aqueous extract have spasmolytic and antihistaminic activity. Experimental anatomical research of diagnostic characteristics of the bines showed the existence of monocyclic transient system with fiber like tracheids, dorsoventral mesophyll of the leaves; the structure for the upper part of epidermis is linear and the lower part is curved, type of stomata is paracitic.

**Keywords:** alkaloids, polysaccharides, amino acids, *Buxus colchica* Pojark, *Buxus balearika* Willd., *Buxus hyrcana* Pojark, *Buxus sempervirens* L., *Buxus microphylla* Siebold et Zucc., spasmolytic, antihistaminic activities, shoots, foliage, microstructure, cuticle, the conducting system, tracheids, mesophyll, stomata

## РЕЗЮМЕ

### СКРИНИНГ РАСТЕНИЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ И ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ В ГРУЗИИ, НА АЛКАЛОИДНОСНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ BUXUS COLCHICA POJARK

Вачнадзе Н.С., Мchedлидзе К.З., Новикова Ж.Н., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе В.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия

В Грузии произрастает 4150 видов растений. В Аджарии интродуцированы ценные алкалоидосодержащие лекарственные растения, в том числе, виды *Buxus*.

Целью исследования явилось проведение поэтапного скрининга растений на достоверность алкалоидности, изучение микроструктуры побегов и листьев *Buxus colchica Pojark*, определение специфической фармакологической активности стероидных алкалоидов.

Объектами исследования были виды: *B. colchica*, *B. balearica*, *B. sempervirens*, собранные в Батумском ботаническом саду в фазе активного цветения.

Выявлено до 370 видов достоверно алкалоидоносных растений. Виды *B. colchica*, *B. balearica*, *B. sempervirens*, содержащие стероидные алкалоиды, предложены в качестве лекарственных растений. Сумма алкалоидов и водные экстракты проявили выраженную спазмолитическую и антигистаминную активность. Изучение микроструктурных особенностей листьев и стеблей *Buxus colchica* выявило моноциклическую транзиторную систему и наличие волокнистых трахеидов побега, мезофилл листа гипостоматический, дорзивентральной структуры, основоположные клетки верхнего эпидермиса прямолинейные, а нижние - криволинейная; устьица – парацитального типа.

## რეზიუმე

საქართველოში გავრცელებული და ინტროდუცირებული ალკალოიდშემცველი მცენარეების სკრინინგი და *Buxus*-ის სახეობების ბიოლოგიური აქტივობა

ნ. ვაჩნაძე, ქ. მჭედლიძე, ჟ. ნოვიკოვა, თ. სულაძე, ვ. ვაჩნაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

საქართველოში გავრცელებულია მცენარეთა 4150 სახეობა. აჭარაში ინტროდუცირებულია მეტად ფასეული ალკალოიდშემცველი სამკურნალო მცენარეები, მათ შორის - *Buxus L*-ის სახეობები. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მცენარეების ეტაპობრივი სკრინინგი ალკალოიდების უტყუარ შემცველობაზე. *B. colchica Pojark* ყლორტის და ფოთლის ანატომიური აგებულების თავისებურებების შესწავლა და სტეროიდული ალკალოიდების სპეციფიკური ფარმაკოლოგიური აქტივობის გამოვლენა.

საკვლევი ობიექტები *B. colchica*, *B. balearica* და *B. sempervirens*, რეკომენდებული სამკურნალო მცენარეებად, მოძიებულია აჭარაში, აქტიური ყვავილობის ფაზაში. გამოვლენილია 370 სახეობამდე ჭეშმარიტად ალკალოიდშემცველი მცენარე. ალკალოიდების ჯამი და წყლიანი ექსტრაქტები ამჟღავნებენ მკვეთრად გამოხატულ სპაზმოლიტურ და ანტიჰისტამინურ აქტივობას; სადიაგნოსტიკო მახასიათებლების კვლევისას დადგენილია ყლორტის მონოციკლური ტრანზიტორული სისტემა, ბოჭკოსებრი ტრაქეიდებით, დორზივენტრალური სტრუქტურის ფოთლის მეზოფილი, ზედა ეპიდერმისის სწორხაზოვანი, ხოლო ქვედასი – მრუდხაზოვანი აგებულება და პარაციტული ტიპის ბაგეები.

## INTERSYSTEM INTEGRATION IN TERMS OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN THE INITIAL COURSES OF HIGHER MEDICAL SCHOOL

Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Karmazina I.

*Kharkiv National Medical University, Ukraine*

Presently the studying in a higher education establishment is considered by physiologists and clinicians as a psychoemotional stress, which can lead to the activation of the sympathetic adrenal system and to the disintegration of intersystem relations in many cases, which provide the body's adaptation to damaging stress factors activation [4,5].

Emotional and stress conditions of the students are common etiologic factor of occurrence of a large group of many visceral systems neurogenic diseases. This ensures the necessity of studying the body's ability to counteract the negative effects of stress. Any stress to our body is a state of disturbed homeostasis and stressors are the factors that cause this violation [1,2].

The body's response to a stress is a stress reaction, i.e., an adaptive process, which is aimed at the homeostasis restoration and preservation of normal life in such conditions. It reveals itself through the complex of behavioral and physiological changes: the mobilization of the circulatory system functions, respiration, energy metabolism, immune system, i.e., those systems which are responsible for adaptation [3]. All of the above mentioned make it necessary to study intersystem relationships that are the basis for the development of the body's resistance to the effects of stress factors, i.e., an adaptation syndrome.

To study the intersystem relationships in medical students of 1-3 courses of Kharkiv National Medical University (KhNMU) and their importance in the development of non-specific resistance to emotional stress tension. The conducted study was as part of research project «Determination of individually typological features of human adaptation to the intellectual and physical activities» of the Physiology Department of KhNMU (state registration number 0115U000239, timeline for compliance 2015-2017).

**Material and methods.** The objects of studying were the female students of 1-3 courses. The study was conducted in the conditions of the educational process that simulated emotional stress of dynamic nature. The features of intersystem integration of the cardiorespiratory system and integrative functions of the brain were studied in a certain pattern, according to which the individual card of the studied has been developed. An intellectual work capacity and attention stability as indicators of the integrative functions of the brain have been studied in terms of correction test, the indicators of which were the total percentage of performed work and the number of mistakes for 2 minutes

of the test. The indicators of autonomic provision were recorded parameters of the circulatory system: heartbeat rate (HR), pulse rate by palpation, blood pressure (systolic, diastolic, pulse and medium dynamic); as well as the respiratory system: respiratory frequency (RF), Stange functional test (breath holding at inhalation) and Ghencea functional test (breath holding at exhalation). In order to analyze intersystem relationships a "conjugation index" (CI) was calculated, as well as the ratio of the heart rate, and respiratory rate. The total number of examined female patients was 217 (aged 18 - 20 years).

**Results and their discussion.** The research of integrative brain functions indicators, carried out before the start of the classes on the 1st course (control group of female students - CG) showed that the entire contingent of the studied according to total amount of performed intellectual work in accordance with correction test is divided into 3 groups: - group 1 (MG1) - low intellectual efficiency, the amount of performed work is below 30% (26,48±1,7%); - group 2 (MG2) - average intellectual efficiency, the amount of performed work is more than 30% (33,4±2,36%); - group 3 (MG3) - high intellectual efficiency, the amount of performed work is more than 40% (43,5±3,77%).

Table 1 represents the groups' quantitative composition (%) by studying years. As it can be seen, the identified groups remain, however, their number is changing: in the control group, students with average intellectual work efficiency level make up a half of the studied at the same low number of MG1 and MG2 groups. In the dynamics of studying the number of groups with average and high intellectual efficiency are increased, with low level are reduced. In this case the amount of performed work is changed in the correction test (Table 2): the total amount of performed work is almost the same for female students of MG1 and MG2 as before the studying so in the dynamics of the three years of studying and for female students of MG3 this index is constantly growing and is maintained till the end of the 3rd year.

An indicator of intellectual efficiency is a quality of performed work, which was estimated by the number of mistakes during intellectual load (Table 3). Thus, qualitatively (the least amount of mistakes in correction test - 4,9±0,6) female students of MG2 work before the start of classes, they make up 54% of the examined at this time. The students with high level of intellectual efficiency (MG3) make up 17%; they work less efficiently apparently due to a large amount of performed work.

Table 1. The dynamics of changes in the number of female students with different degrees of intellectual efficiency according to the years of studying

Groups of students	Before classes	At the end of the 1 <sup>st</sup> course	At the end of the 2 <sup>nd</sup> course	At the end of the 3 <sup>rd</sup> course
Low efficiency, (%)	29	26	11	16
Average efficiency, (%)	54	43	30	58
High efficiency, (%)	17	31	59	26

Table 2. The dynamics of changing in quantitative indicators of correction test's performing of female students with different degrees of intellectual efficiency according to the years of studying

Groups of students	The amount of performed work (%)			
	Before classes	At the end of the 1 <sup>st</sup> course	At the end of the 2 <sup>nd</sup> course	At the end of the 3 <sup>rd</sup> course
Low efficiency, (%)	26,5±1,76	27,0±0,66	27,1±1,82	23,3±2,45
Average efficiency, (%)	33,4±0,41	34,5±0,55	35,3±0,73	33,3±0,42
High efficiency, (%)	43,5±1,26	50,0±3,54	54,6±2,15	47,0±1,89

Table 3. The dynamics of changes in the quality of correction test's performing at rest according to the years of studying

Groups of students	The number of mistakes (%)			
	Before classes	At the end of the 1 <sup>st</sup> course	At the end of the 2 <sup>nd</sup> course	At the end of the 3 <sup>rd</sup> course
Low efficiency, (%)	7,3±2,2	3,5±1,04	7,1±2,1	13,3±4,5
Average efficiency, (%)	4,9±0,6	8,7±2,7	5,9±1,2	8,9±1,6
High efficiency, (%)	12,2±5,5	6,6±1,5	14,4±2,7	9,7±2,01

A poor quality and small amount of work is characteristic for female students of MG1. The analysis of this indicator according to the years of studying revealed a clear tendency: in 72.5% of female students the decreasing of the quality of intellectual work is observed (the number of mistakes is increasing, especially marked at the end of the 3rd year in 2 times). In female students of MG3 significant fluctuations in the direction of increasing and decreasing were determined in this index. But by the end of the 3rd year this indicator improves comparing to the beginning of classes.

The studying of autonomic provision of intellectual work has shown that in students of all 3 groups low blood pressure rate is defined in the initial state (BP) – systolic BP, diastolic BP, average BP and pulse BP are low for 4.98% in average compared with standard norm. Herewith the heartbeat rate is not changed. In the dynamics of studying a tendency of further reduction of blood pressure indica-

tors is marked, however, the heart rate remains constant (as compared to the CG).

In complex of studied parameters of the respiratory system at female students of MG1 RF is virtually unchanged from original state, indicating a constant lungs' ventilation (Table 4). The duration of breath delay at inhalation (Stange test) is increased by the end of 1st year for 30% compared to the CG and is held at this level until the end of the 3rd year, indicating a speed decrease of oxygen utilization by brain tissue. Breath holding at exhalation (Ghench test) remains practically unchanged, reflecting a stable transferability level of hypoxia by brain that occurs in the conditions of this test.

Disintegration in the cardiorespiratory system is not determined: CI characterizing the intersystem integration of these systems in all the years of studying has normal amount and ranges from the physiological norm from 4.43 at original state to 4.9 at the end of the 3rd year of studying.

Table 4. The dynamics of changes in the degree of functional asymmetry according to the years of studying (%)

Groups of students	Before classes	At the end of the 1 <sup>st</sup> course	At the end of the 2 <sup>nd</sup> course	At the end of the 3 <sup>rd</sup> course
Low efficiency, (%)	10	16	1	77
Average efficiency, (%)	13	41	4	77
High efficiency, (%)	2	2	38	21

Table 5. The dynamics of changes of visual memory indicators of female students according to the years of studying (%)

Groups of students	Before classes	At the end of the 1 <sup>st</sup> course	At the end of the 2 <sup>nd</sup> course	At the end of the 3 <sup>rd</sup> course
Low efficiency, (%)	43,1 ± 4,1	54,1 ± 3,2	52,6 ± 4,5	52,9 ± 2,1
Average efficiency, (%)	50,8 ± 2,2	62,0 ± 2,8	60,4 ± 3,2	57,1 ± 2,4
High efficiency, (%)	56,6 ± 4,2	63,0 ± 4,1	56,9 ± 2,0	61,1 ± 3,6

Table 6. Dynamics of changes in the complex functional parameters cardiorespiratory system of students with a high capacity for work by years of training

Functional indicators	Before classes	At the end of the 1 <sup>st</sup> course		At the end of the 2 <sup>nd</sup> course		At the end of the 3 <sup>rd</sup> course	
	Absolute number	Absolute number	Percentage, (%)	Absolute number	Percentage, (%)	Absolute number	Percentage, (%)
Systolic BP	115,0	111,8	-2,6	112,0	-2,6	110,3	-4,1
Diastolic BP	71,7	74,1	+3,3	72,5	+1,95	70,0	-2,4
Average BP, mm Hg	85,8	86,3	+0,58	85,3	-0,58	83,3	-2,9
Pulse BP, mm Hg	43,3	40,5	-6,46	39,4	-9,0	40,3	-6,9
Heartbeat rate	75,3	76,0	+0,9	74,2	-1,5	76,8	+1,99
RF	13,8	15,6	+13,0	18,2	+31,8	17,4	+26,0
Stange, seconds	40,9	51,8	+26,6	47,2	+15,4	48,3	+18,1
Ghencea, seconds	32,3	29,4	-8,4	30,8	-4,7	40,2	+24,5
CI, relative units	5,46	5,0	--	4,08	--	4,41	--

In female students of MG2 in the dynamics of studying all indicators of respiratory function are changing biphasic (Table 5). So RF is slightly reduced (by 2.48%) in a year of studying and then is continuously reduced at the 2nd course and exceeds the original level in the end of the 3rd year for 6.8%. This is an indication to ventilation increasing, which is accompanied by a deterioration of tests indicators with breath holding: at the end of the 1<sup>st</sup> year the time of Stange test is increased by 23% (the speed of metabolic processes oxygen using decreases), by the end of the 2nd year there is a reduction of test time for 11%, by the end of the 3rd year it is again increased for 9.8%. All above mentioned characterizes an instability of the use of redox processes in metabolic function, but the intersystem relationships of the respiratory and cardiovascular system according CI indicator are stable (4.87) and are not significantly changed during all years of studying.

In female students of MG3 the increasing of RF is marked during the whole period of observation (Table 6), comparing to the original state - for 13% at the end of 1st year, for 31.8% - at the end of the 2nd year, for 23% - at the end of the 3rd year. In this case the increasing of ventilation is accompanied by a dynamic ongoing decrease in metabolic speed: Stange test increased the most at the end of 1st year (26.6%) and remains the same until the end of the 3rd year (15.4% and 18.1% - on the 2nd and the 3rd year respectively). The duration of breath exhalation (Ghencea test,

hypoxia transferability) didn't change during the 2 years of studying, and at the end of the 3rd year increased for 24.5% compared to the CG. CI in this group in the initial state indicates a high degree of the cardiorespiratory system integration, but by the end of the 3rd year of studying at the university, this indicator reduces to 20%.

**Conclusions.** Thus, gained data suggest a dynamic and multifactorial nature of adaptation to the training load: obviously, as a result of the combination of high demands and low efficiency in female students of MG1 and MG2 by the end of the 3rd year of study a phenomena of fatigue, deteriorating processes of analytical activity of the cerebral cortex, difficult decision-making process increase. The high intellectual efficiency in MG3 is the factor that ensures the most effective development of adaptation, but is accompanied by a high waste of resources of the body, makes the "value" of adaptation very high, and naturally can lead to depletion of adaptive capacity.

In our opinion the prospects for further research consist of further study of adaptation to emotional stress, which is developed in conditions of studying in higher education establishment in female students-sportswomen. It will give an opportunity to identify mechanisms of resistance to stress on the background of constant physical exercise comparing to female students of the general group.

## REFERENCES

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина; 1997: 265.
2. Кошманюк М.В. Особенности формирования здорового способа жизни студентов в условиях высшего учебного заведения. Ужгород: Говерла. Научный вестник Ужгородского университета: Серия: Педагогика. Социальная работа. Ужгород: Говерла; 2014: Вып. 30; 69–73.
3. Попова А.В. Здоровый образ жизни студентов. Учеб. Пособие. Шнейдер О.С.. – Хабаровск: Изд-во ДВГУПС; 2012: 88.
4. Marakushin D.I., Vasylieva O.V., Vashuk N.A., El-Mansouri Khalil. Adaptation of foreign medical students to the educational process in higher educational institutions of Ukraine. Current issues of science and education in conditions of globalization. Collection of Conference Papers of International Scientific-Practical Conference (12.06.2015, the United Kingdom, London). – u-conferences.org / Centre for Scientific and Practical Studies, 2015; 19-21.
5. Shakirova O.O., Chernobay L.V., Maslova N.M. A study of intersystem relations in conditions of emotional stress in medical students. Abstracts of the IIIrd All-Ukrainian scientific conference in physiology with international participation «Physiology in medicine, pharmacy and pedagogy: current problems and contemporary achievements» (18.05.2016, Kharkiv, Ukraine) 2016; 56-57.

## SUMMARY

### INTERSYSTEM INTEGRATION IN TERMS OF THE EDUCATIONAL PROCESS IN THE INITIAL COURSES OF HIGHER MEDICAL SCHOOL

**Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Karmazina I.**

*Kharkiv National Medical University, Ukraine*

The study was conducted as part of research work «Features of integrative and autonomic functions in the process of adaptation to the intellectual, emotional and physical stress» of the Department of Physiology of KhNMU. The aim of this work was to study the intersystem relationships that are the basis for the development of the body's resistance to the effects of stress factors, i.e., the development of adaptation syndrome in medical students. The object of the study were 217 students of 1-3 courses, which were examined in terms of the educational process. The features of intersystem integration the cardiorespiratory system on the basis of conjugation and integration of brain activity indices based on intellectual efficiency in terms of a correction test.

The study of the psychophysiological indicators complex in dynamics (3 years) revealed the formation of chronic

emotional stress in medical students, the severity of which depends on the individual psychophysiological status of students. It was set that the formation of the adaptive optimum with psychoemotional stress occurs in only in 40% of students. Most of the students (60 %) indicate or initially insufficient adaptive capabilities, or an excessive rate, which naturally lead to psychological and autonomic disturbances in the organism.

**Keywords:** medical school, intersystem integration, psychoemotional stress, adaptive capabilities.

## РЕЗЮМЕ

### МЕЖСИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ В УСЛОВИЯХ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА НАЧАЛЬНЫХ КУРСАХ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

**Маракушин Д.И., Чернобай Л.В., Васильева О.В., Кармазина И.С.**

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптации к интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам» сотрудниками кафедры физиологии Харьковского национального медицинского университета. Целью исследования явилось изучение межсистемных взаимоотношений, которые являются основой развития устойчивости организма к воздействию стрессовых факторов, т.е. развития адаптационного синдрома у студентов-медиков. Объектом исследования были 217 студентов I-III курсов в возрасте от 18-20 лет, которые обследованы в условиях учебного процесса. Изучены особенности межсистемной интеграции кардиореспираторной системы посредством определения индекса сопряженности и интеграционной активности мозга на основе интеллектуальной работоспособности в условиях корректурной пробы.

Исследование комплекса психофизиологических показателей в динамике (3 года) выявило формирование хронического эмоционального стресса у студентов-медиков, тяжесть которого зависит от индивидуальных особенностей психофизиологического статуса студентов. Установлено, что формирование адаптивного оптимума при психо-эмоциональном стрессе происходит лишь у 40% студентов. Большинство студентов (60%) показывают либо изначально недостаточные адаптивные возможности, либо их чрезмерную интенсивность, что закономерно приводит к психологическим и вегетативным нарушениям в организме.

## რეზიუმე

სისტემათშორისი ინტეგრაცია სასწავლო პროცესის პირობებში უმაღლესი სამედიცინო სასწავლებლების დაწვევით კურსებზე

დ. მარაკუშინი, ლ. ჩერნობაი, ო. ვასილიევა,  
ი. კარმაზინა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
ხარკოვი, უკრაინა

კვლევა ჩატარდა ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტის ფიზიოლოგიის დეპარტამენტის თანამშრომლების მიერ სამეცნიერო კვლევის «ინტეგრაციული და ვეგეტატიური ფუნქციების სპეციფიკა ინტელექტუალური, ემოციური და ფიზიკური დატვირთვისადმი ადაპტაციის პროცესებში» ფარგლებში. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სტუდენტ-მედიკოსებში სისტემათშორისი ურთიერთობების შესწავლა, რომელიც საფუძველია ორგანიზმის მდგრადობისათვის სტრეს-ფაქტორების მიმართ, ანუ ადაპტაციის სინდრომის განვითარებასათვის.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა სამედიცინო უნივერსიტეტის I-III კურსის 18–20 წლის ასაკის 217 სტუდენტი ქალი. მათი კვლევა ჩატარდა სასწავლო პროცესის პერიოდში. კარდიორესპირაციული სისტემათშორისი ინტეგრაციის თავისებურებები შესწავლილი იყო შეუღლების ინდექსის გამოყენებით, ტვინის ინტეგრაციული აქტივობა კი – ინტელექტუალური შრომისუნარიანობის საფუძველზე კორექტურული სინჯის პირობებში.

ფსიქოფიზიოლოგიური მანევრებლების კვლევამ დინამიკაში (3 წელი) მედიკოს სტუდენტ-ქალთა შორის გამოავლინა ქრონიკული ემოციური სტრესის განვითარება, რომლის სიმძიმე დამოკიდებულია სტუდენტის ინდივიდუალური ფსიქოფიზიოლოგიური სტატუსის მახასიათებლებზე. დადგენილია, რომ ადაპტაციის ოპტიმუმი ფსიქოემოციური სტრესის დროს ფორმირდება მხოლოდ 40%-ში; სტუდენტთა უმრავლესობა (60%) ავლენს ან იმთავითვე არასაკმარის ადაპტაციურ შესაძლებლობებს, ან მათ გადაჭარბებულ ინტენსივობას, რაც კანონზომიერად იწვევს ფსიქოლოგიურ და ვეგეტატიურ დარღვევებს ორგანიზმში.

## ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ ГЕРБИЦИДАМИ РАЗНЫХ КЛАССОВ В ПОЧВЕННО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ УКРАИНЫ

Коршун М.М., Дема Е.В., Кучеренко Е.С., Рудая Т.В., Коршун О.М.,  
Горбачевский Р.В., Пельо И.М., Антоненко А.Н.

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра коммунальной гигиены и экологии человека с секцией гигиены детей и подростков, кафедра гигиены и экологии, Киев, Украина*

Применение в современном сельском хозяйстве химических средств защиты растений (ХСЗР) является мощным постоянно действующим фактором риска для здоровья населения и природной окружающей среды. Пестициды входят в первую десятку приоритетных поллютантов регионального и планетарного масштаба. Потенциальная опасность их использования обусловлена не только токсичностью для млекопитающих, но и тесно связана с особенностями поведения в окружающей среде. Основным и наиболее опасным звеном циркуляции гербицидов в окружающей среде является почва [6,14].

Одним из наиболее широко применяемых классов пестицидов являются гербициды [13]. По состоянию на 2014 г. в Украине их было зарегистрировано 689 препаратов, что составило 32,1% от общего ассортимента [9]. Гербициды

по сравнению с инсектицидами и фунгицидами более стабильны в объектах окружающей среды, в частности в почве, что обусловлено их назначением и особенностями применения. Гербициды используют перед или после посева, иногда сразу по всходам, то есть на ранних стадиях вегетации целевых растений, а оказывать защитное действие от сорняков они должны в течение всего вегетационного сезона, который для некоторых культур, в частности яровых зерновых, длится 3-6, а для озимых – 7-9 месяцев. Именно более высокая устойчивость в окружающей среде повышает потенциальный риск их применения для здоровья населения.

В связи с вышеизложенным целью исследования явилась сравнительная гигиеническая оценка опасности загрязнения почвы гербицидами наиболее перспективных химических классов.



**Материал и методы.** Изучены широко используемые в сельском хозяйстве представители наиболее перспективных химических классов гербицидов: сульфонилмочевин с триазиновым (тритосульфурон, просульфурон, метсульфурон-метил, триасульфурон, трибенурон-метил) и пиримидиновым (римсульфурон, никосульфурон, хлоримурон-этил) гетероциклом, имидазолинонов (имазтапир, имазетапир, имазамокс), пиримидинилкарбосиловых соединений (биспирибак натрия), семикарбазонов (дифлуфензопир). Препараты на основе перечисленных действующих веществ применяют при выращивании зерновых хлебных (пшеница, рожь, ячмень, рис), зернобобовых (горох) и масличных (кукуруза, подсолнечник, соя, рапс) культур.

Ранее были проведены натурные гигиенические эксперименты по изучению динамики остаточных количеств исследуемых веществ в почве при применении гербицидов путем штанговой и авиационной обработки в разных климатических зонах Украины (Полесской, Лесостепной и Степной) [2-5,12].

Для расчета периодов полуразрушения ( $T_{50}$ ) веществ в почве применяли метод математического моделирования, который предусматривает расчетное воспроизведение процессов разрушения пестицидов по фактическим данным, что позволяет прогнозировать их персистентность.

Для оценки стабильности веществ в почве в условиях Украины использовали национальную [10] и международную [11] классификации. Украинская классификация пестицидов согласно ДСанПін 8.8.1.002-98 включает 4 класса, устанавливаемые по значению периода полуразрушения вещества в почве: I – высокостойкие пестициды ( $T_{50}$  более 60 суток), II – стойкие (31–60 суток), III – умеренно стойкие (11–30 суток) и IV – малостойкие (менее 11 суток), что соответствует 4 классам опасности: I – высоко опасные, II – опасные, III – умеренно опасные и IV – мало опасные [10]. Международная классификация IUPAC включает три класса: I – высокостойкие (при  $T_{50}$  более 100 суток), II – умеренно стойкие (30–100 суток), III – мало стойкие (менее 30 суток) [11].

Оценку потенциального риска использования пестицидов для наземных экосистем и биоценозов проводили в соответствии с методикой Мельникова Н.Н. [7], предусматривающей определение экотоксикологической опасности (экотокса) по формуле:

$$E = \frac{P \times N}{LD_{50}}$$

где E – экотоксикологическая опасность, условные единицы;

P – период полуразрушения вещества в почве, недели;  
N – норма расхода. кг/га;

$LD_{50}$  – величина среднесмертельной дозы вещества при пероральном поступлении в организм белых крыс, мг/кг.

За условную единицу (у.е.) экотокса принята экотоксикологическая опасность инсектицида дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) при норме расхода 1 кг/га, персистентности P – 312 недель и  $LD_{50}$  – 300 мг/кг. Экотокс позволяет сравнить экотоксичность исследуемого пестицида и ДДТ и, соответственно, оценить относительную опасность загрязнения окружающей среды изучаемым веществом.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что наиболее быстро в почвах Украины разлагается представитель семикарбазонов - дифлуфензопир,  $T_{50}$  которого ( $3,4 \pm 0,5$  суток) достоверно ниже по t-критерию Стьюдента по сравнению с  $T_{50}$  веществ других классов ( $p < 0,001$ ) (таблица). Достоверных различий между скоростью деградации сульфонилмочевин с триазиновым ( $T_{50}$   $10,7 \pm 0,8$  суток) и пиримидиновым ( $T_{50}$   $10,4 \pm 0,5$  суток) гетероциклом не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Имидазолиноны значительно устойчивее ( $T_{50}$   $16,2 \pm 2,4$  суток), чем сульфонилмочевины ( $p < 0,05$ ) и семикарбазон дифлуфензопир ( $p < 0,001$ ). Несколько дольше, чем имидазолиноны, сохраняется в почве биспирибак натрия ( $T_{50}$   $21,1 \pm 1,9$  суток), однако различия значений  $T_{50}$  недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Установлено (таблица), что по стабильности в почвах Украины все исследуемые вещества относятся к умеренно (III класс) или мало (IV класс) стойким пестицидам, и только имазтапир по максимальным значениям  $T_{50}$  – к стойким (II класс) согласно украинской классификации пестицидов по степени опасности [10]. Согласно классификации IUPAC [11] имазтапир – умеренно стойкий (II класс), остальные вещества – малостойкие (III класс).

Результаты натурных исследований в почвенно-климатических условиях Украины относительно  $T_{50}$  в почве 8 гербицидов (трисульфурон, просульфурон, метсульфурон-метил, трибенурон-метил, римсульфурон, никосульфурон, имазамокс и дифлуфензопир) вполне удовлетворительно совпадают с данными, полученными в условиях стран Европы и Северной Америки [15]. Трисульфурон и хлоримурон-этил в Украине оказались менее стойкими, имазтапир и биспирибакнатрия – более стойкими; стабильность имазетапира в Украине подобна таковой в южных штатах США, тогда как в северных штатах вещество оказалось более стойким (таблица).

Для оценки потенциального риска использования исследуемых гербицидов для наземных экосистем,

Таблица. Стабильность в почве и экотоксикологическая опасность исследуемых гербицидов

Класс фунгицидов	Действующее вещество	T <sub>50</sub> <sup>1</sup> , сутки		Класс по T <sub>50</sub> <sup>1</sup>		T <sub>50</sub> <sup>2</sup> , сутки	Норма расхода (N), кг/га	DL <sub>50</sub> <sup>3</sup> , мг/кг	Экотоксикологическая опасность	
		M±m	X <sub>max</sub>	ДСанПиН	ИУРАС				Экотокс (E), у.е.	Ранг
Сульфонилмочевины с триазиновым гетероциклом	Тритосульфурон	10,8±0,6	11,7	IV / III	III / III	12 (3-21)	0,0500	4700	1,60×10 <sup>-5</sup>	7
	Просульфурон	12,5±1,5	14,8	III / III	III / III	11,9 (3,8-38,9)	0,0150	986	3,04×10 <sup>-5</sup>	10
		Метосульфурон-метил	13,7±1,5	15,5	III / III	III / III	13,3 (7,3-37,1)	0,0060	4773	2,51×10 <sup>-6</sup>
	Триасульфурон	7,1±0,6	8,2	IV / IV	III / III	38,5 (16,1-92,4)	0,0062	5000	1,24×10 <sup>-6</sup>	1
Сульфонилмочевины с пиримидиновым гетероциклом	Трибенурон-метил	8,6±1,5	10,1	IV / IV	III / III	10 (5-20)	0,0188	5000	4,51×10 <sup>-6</sup>	5
	Римсульфурон	10,3±0,8	13,7	IV / III	III / III	10,8 (5,6-17,7)	0,0125	5000	3,74×10 <sup>-6</sup>	4
	Никосульфурон	10,1±0,7	11,5	IV / III	III / III	19,3 (8,9-63,3)	0,0600	5000	1,80×10 <sup>-5</sup>	8
	Хлоримурон-этил	11,6±0,9	15,5	III / III	III / III	28 (14-42)	0,0094	4102	3,43×10 <sup>-6</sup>	3
Имидазолины	Имазапир	28,6±2,8	33,7	III / II	III / II	11 (5,9-16,5)	0,0550	2000	1,13×10 <sup>-4</sup>	13
	Имазамокс	19,7±1,4	22,9	III / III	III / III	17 (4,5-41)	0,0400	5000	2,24×10 <sup>-5</sup>	9
	Имазетапир	9,5±0,4	10,1	IV / IV	III / III	51 (14-290)* (7-19)**	0,1200	5000	3,60×10 <sup>-5</sup>	11
Пиримидинилкарбокситовые соединения	Биспирибак натрия	21,1±1,9	26,3	III/III	III/III	6,3 (2,1-7,6)	0,0450	2635	5,12×10 <sup>-5</sup>	12
Семикарбазоны	Дифлуфензопир	3,4±0,5	4,4	IV/IV	III/III	4,5 (3-6)	0,0680	5000	6,80×10 <sup>-6</sup>	6

примечания: <sup>1</sup> – результаты собственных исследований; <sup>2</sup> – данные исследований в США (\* – северные штаты, \*\* – южные штаты) и странах ЕС [13]; M – средняя арифметическая величина, m – ошибка средней арифметической;

по результатам собственных исследований, рассчитана их экотоксикологическая опасность. Установлено, что величина экотокса в почвенно-климатических условиях Украины колеблется в пределах от  $1,24 \times 10^{-6}$  до  $1,13 \times 10^{-4}$  (таблица), то есть, опасность исследуемых гербицидов для биоценозов на 4–6 порядков ниже, чем ДДТ.

Наиболее низкая экотоксичность присуща сульфонилмочевинам: триасульфурону, метсульфурон-метилу, хлоримурон-этилу, римсульфурону и трибенурон-метилу, поскольку они применяются в очень низких нормах расхода (от 6 до 18,8 г/га), быстро разрушаются в почве и являются малотоксичными для млекопитающих (таблица). Далее следует дифлуфензопир, имеющий большую норму расхода (68 г/га), но очень низкую персистентность. Несколько больший экотоксикологический риск присущ тритосульфурону и никосульфурону, которые, по сравнению с другими сульфонилмочевинами, применяются в больших нормах расхода (50 и 60 г/га), и просульфурону, имеющему в 4–5 раз меньшую среднесмертельную дозу для крыс, то есть являющемуся в 4–5 раз более токсичным. Имидазолиноны представляют больший риск для наземных экосистем, чем сульфонилмочевины, поскольку применяются в больших нормах расхода, особенно имазетапир (120 г/га), и дольше сохраняются в почве, особенно имзапир ( $T_{50}$  28,6±2,8 суток). К имидазолиномам приближается биспирибак натрия, который в почвенно-климатических условиях юга Украине, оказался более стабильным, чем в южных регионах Европы. Следует отметить, что экотоксикологическая опасность исследуемых веществ ниже, чем у гербицидов предыдущих поколений: шестичленных гетероциклических соединений - бентазон, метрибузин, хлоридазона и симтриазинов - атразин, пропазин, симазин [14] и принципиально не отличается от экотоксичности современных сульфониламинокарбонил-триазиноновых (тиенкарбазон-метил) и оксазоловых (изоксафлютол, топразамезон) гербицидов [1].

#### Выводы.

1. В почвенно-климатических условиях Украины наиболее длительно персистируют в почве биспирибак натрия и имидазолиноны; достоверно быстрее ( $p < 0,05$ ), и независимо от структуры гетероцикла ( $p > 0,05$ ), разрушаются сульфонилмочевины; наименее стойкий – представитель семикарбазонов дифлуфензопир ( $p < 0,001$ ). Все исследуемые гербициды по стабильности в почвах Украины относятся к умеренно (III класс) или мало (IV класс) опасным, и только имзапир по максимальным значениям периода полуразрушения – к опасным (II класс) пестицидам.
2. Экотоксикологическая опасность исследуемых гербицидов для наземных биоценозов Украины

на 4–6 порядков ниже, чем ДДТ; ниже, чем у гербицидов предыдущих поколений - шестичленных гетероциклических соединений и симтриазинов, и принципиально не отличается от экотоксичности современных оксазоловых и сульфониламинокарбонил-триазиноновых гербицидов. Имидазолиноны и биспирибак натрия представляют больший риск для наземных экосистем, чем дифлуфензопир и сульфонилмочевины.

3. Полученные данные о персистентности веществ в почве и их экотоксической опасности в дальнейшем можно использовать для оценки риска и прогнозирования опасности для здоровья человека при вымывании веществ из почвы в грунтовые воды и употреблении выращенных на данной почве сельскохозяйственных культур, чему посвящено следующее исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко А.М., Коршун М.М., Бардов В.Г., Коршун О.М. Еколого-гігієнічна оцінка застосування гербіцидів – інгібіторів ацетолактатсинтетази та 4-гідроксифенілп іруватдіоксигенази у сільському господарстві. Довкілля та здоров'я 2012; 3: 59–65.
2. Горбачевський Р.В., Коршун М.М. Гігієнічна оцінка екотоксикологічних ризиків застосування імідазолінонових гербіцидів. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Випуск 21; Книга 3: Київ: 2012; 373–377.
3. Коршун М.М., Бардов В.Г., Коршун О.М., Антоненко А.М. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка сульфонілсечовинних гербіцидів з піримідиновим гетероциклом. Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 2010; 4 (31): 75–85.
4. Коршун М.М., Бардов В.Г., Коршун О.М., Карпенко В.В. Порівняльна токсиколого-гігієнічна оцінка сульфонілсечовинних гербіцидів з триазиновим гетероциклом (огляд літератури та результати власних досліджень). Довкілля та здоров'я 2010; 4(55): 54–63.
5. Кучеренко О.С. Гігієнічна оцінка поведінки сучасних пестицидів, що застосовуються при вирощуванні рису в Україні. Гігієна населених місць. Київ: 2008; Вип. 51: 132–140.
6. Лунев М.И. Пестициды и охрана агрофитоценозов. М.: Колос; 1992: 269.
7. Мельников Н.Н. К вопросу о загрязнении почвы хлорорганическими соединениями. Агрохимия 1996; 10: 72–74.
8. Мельников Н.Н., Белан С.Р. Сравнительная опасность загрязнения почвы гербицидами – производными симметриазинов и некоторых других шестичленных гетероциклических соединений. Агрохимия 1997; 2: 66–67.
9. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. Офіційне видання. Київ: Юнівест Медіа, 2014: 832.
10. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності:

ДСанПіН 8.8.1.002-98 Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. Київ: 2000; Т. 9: Ч. 1; 249-266.

11. Categories of fungicide solubility, persistence and mobility in soils (adapted from Karmin) 1997; IUPAC: Pesticide Properties Database.

12. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Comparative hygienic evaluation and prediction of hazard to human health of groundwater contamination by herbicides of the most common chemical classes. The unity of science. Вена: 2015; 153–157.

13. EU – Pesticides database Maximum Residue Levels. [http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max\\_residue\\_levels/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/max_residue_levels/index_en.htm). 08.07.2016.

14. Sabatier P., Poulencard J., Fanget B. at al. Long-term relationships among pesticide applications, mobility, and soil erosion in vineyard watershed. Proc. Natl.Sci. USA 2014; 111(44): 15647–15652.

15. PPDB: Pesticide Properties Data Base. IUPAC. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/atoz.htm> 11.08.2016.

## SUMMARY

### PREDICTING OF RISK OF SOIL CONTAMINATION BY DIFFERENT CLASSES OF FUNGICIDES IN SOIL AND CLIMATIC CONDITIONS OF UKRAINE

**Korshun M., Dema O., Kucherenko O., Ruda T., Korshun O., Gorbachevskiy R., Pelio I., Antonenko A.**

*O.O. Bogomolets National Medical University, Department of Municipal Hygiene and Human Ecology with Hygiene of Children and Adolescents Section, Hygiene and Ecology Department, Kyiv, Ukraine*

Application of pesticides in modern agriculture is a powerful permanent risk factor for public health and the natural environment. The aim of the study was a comparative hygienic assessment of soil pollution hazards by the most widely used herbicides of different chemical classes (sulfonyleureas, imidazolinones, pyrimidinyl (thio) benzoates, semicarbazones). Hygienic field experiment for studying of the dynamics of residual amounts of the test substances in the soil under different climatic zones of Ukraine was conducted. Half life periods ( $DT_{50}$ ) of herbicides in soil were calculated using the method of mathematical modeling. Ecotoxicological risk of herbicides on ecosystems and ecological communities was determined. It was established that bispyribac-sodium (pyrimidinyl (thio) benzoates) and imidazolinones are persist the longest time in soil and most rapidly degradable is diflufenzopyr (semicarbazone); ecotoxicological risk of the studied herbicides for terrestrial biocenoses of Ukraine by 4-6 orders of magnitude lower than dihlordifeniltrihlormetiltetan (DDT).

**Keywords:** herbicides, environment, soil, stability, ecotoxicological hazard.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВЫ ГЕРБИЦИДАМИ РАЗНЫХ КЛАССОВ В ПОЧВЕННО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ УКРАИНЫ

**Коршун М.М., Дема Е.В., Кучеренко Е.С., Рудая Т.В., Коршун О.М., Горбачевский Р.В., Пельо И.М., Антоненко А.Н.**

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра коммунальной гигиены и экологии человека с секцией гигиены детей и подростков, кафедра гигиены и экологии, Киев, Украина*

Применение пестицидов в современном сельском хозяйстве является мощным постоянно действующим фактором риска для здоровья населения и природной окружающей среды.

Целью исследования явилась сравнительная гигиеническая оценка загрязнения почвы наиболее широко используемыми гербицидами различных химических классов (сульфонилмочевины, имидазолиноны, пиримидинилкарбосиловые соединения, семикарбазоны). Проведены натурные гигиенические эксперименты по изучению динамики остаточных количеств исследуемых веществ в почве в условиях разных климатических зон Украины. Рассчитаны периоды полуразрушения ( $T_{50}$ ) гербицидов в почве с использованием метода математического моделирования. Определена экотоксикологическая опасность гербицидов для экосистем и биоценозов. Установлено, что дольше других персистируют в почве биспирибак натрия (пиримидинилкарбосиловые соединения) и имидазолиноны, быстрее разрушается дифлуфензопир (семикарбазоны); экотоксикологическая опасность исследуемых гербицидов для наземных биоценозов Украины на 4–6 порядков ниже, чем дихлордифенилтрихлорэтан.

## რეზიუმე

ნიადაგის სხვადასხვა კლასის პერბიციდებით დაბინძურების შეფასება უკრაინის ნიადაგურ-კლიმატურ პირობებში

მ. კორშუნი, ე. დემა, ე. კუჩერენკო, ტ. რუდაია, ო. კორშუნი, რ. გორბაჩევსკი, ი. პელიო, ა. ანტონენკო

კიევის ა. ბოგომოლცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის კომუნალური ჰიგიენის და ეკოლოგიის კათედრა, ბავშვთა და მოზარდთა ჰიგიენის სექციით, ჰიგიენის და ეკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

თანამედროვე სოფლის მეურნეობაში პესტიციდების გამოყენება მოსახლეობის ჯანმრთელო-

ბის და გარემო ბუნებისათვის მუდმივმოქმედ და საკმაოდ მძიმე რისკის ფაქტორს წარმოადგენს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ნიადაგის ფართოდ გამოყენებადი სხვადასხვა ქიმიური კლასის ჰერბიციდებით (სულფოშარდმუჟა, იმილაზოლინები, პირიმიდინილკარბოქსიდური შენაერთები, სემიკარბოზონები) დაბინძურების შედარებითი ჰიგიენური შეფასება. ჩატარებულია ბუნებრივი ჰიგიენური ექსპერიმენტები უკრაინის სხვადასხვა კლიმატურ ზონაში.

სამიზნე ნივთიერებათა რაოდენობრივი ნარჩენების დინამიკის შესასწავლად გამოთვლილია

ნიადაგში ჰერბიციდების ნახევარდაშლის პერიოდი მათემატიკური მოდელირების მეთოდით. განისაზღვრა ჰერბიციდების ეკოტოქსიკოლოგიური საშიშროება ეკოსისტემისა და ბიოცენოზისთვის.

დადგენილია, რომ ნიადაგში უფრო ხანგრძლივად რჩება ნარტიუმის ბისპირიბაკი (პირიმიდინილკარბოქსიდური შენაერთები) და იმიდაზოლინონები, უფრო სწრაფად იშლება დიფლუფენზოპირი (სემიკარბოზონები). საკვლევი ჰერბიციდების ეკოტოქსიკოლოგიური საშიშროება უკრაინის მიწისზედა ბიოცენოზისათვის, დიქლორდიფენილტრიქლორეტანთან შედარებით, 4-6-ჯერ უფრო დაბალია.

## ВЛИЯНИЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Нурбеков А.А., Калиева Д.К., Алибеков А.Е.

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

Тромбоэмболические осложнения занимают ведущее место в структуре возможных осложнений и причин летальности при заболеваниях, которые сопровождаются синдромом интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) [1,3,5,6]. Несомненно, что инфаркт миокарда, ишемия органов, тромбоэмболия легочной артерии тесно связаны с изменением свёртывающей системы крови (ССК) [4,7,8]. Однако эти изменения могут быть обусловлены не только интраабдоминальной гипертензией как таковой, но и влиянием других факторов (наркоз, изначальные патологические изменения свёртывающей системы крови больных) [9,10]. Вышеизложенное диктует необходимость проведения исследования по оценке влияния интраабдоминальной гипертензии на свертывающую систему крови.

Целью исследования явилось изучить зависимость показателей свертывающей системы крови от уровня интраабдоминальной гипертензии в эксперименте.

**Материал и методы.** Проведено экспериментальное исследование на 100 половозрелых крысах массой 160-210 г. Возраст, пол, масса и содержание животных были однотипными.

Исследование выполнялось на 4 группах животных. В первой (контрольной) группе были интактные здоровые

животные. Во второй, третьей и четвертой группах - моделировали интраабдоминальную гипертензию. Экспериментальная модель интраабдоминальной гипертензии у лабораторных животных ранее разработана и апробирована нашей исследовательской группой. Суть экспериментальной модели - создание интраабдоминальной гипертензии с помощью пневмоперитонеума.

Дизайн данного исследования одобрен этической комиссией при Карагандинском государственном медицинском университете (протокол № 13 от 11.11.2013 г.).

Лабораторные животные разделены на 4 группы:

1. Интактные крысы (n=10) - контроль - I группа.
2. Крысы с интраабдоминальным давлением (ИАД) 15 мм рт ст (n=30) – разбиты на 3 подгруппы А, Б, В (в зависимости от экспозиции данного давления - 3, 12 и 24 часа - по 10 животных в каждой подгруппе) - №2, 3, 4.
3. Крысы с интраабдоминальным давлением 25 мм рт ст (n=30) – разбиты на 3 подгруппы А, Б, В (в зависимости от экспозиции данного давления - 3, 12 и 24 часа - по 10 животных в каждой подгруппе) - №5, 6, 7.
4. Крысы с интраабдоминальным давлением 35 мм рт ст (n=30) – разбиты на 3 подгруппы А, Б, В (в зависимости от экспозиции данного давления - 3, 12 и 24 часа - по 10 животных в каждой подгруппе) - № 8, 9, 10.

Более наглядно деление животных на группы представлено на рис. 1.

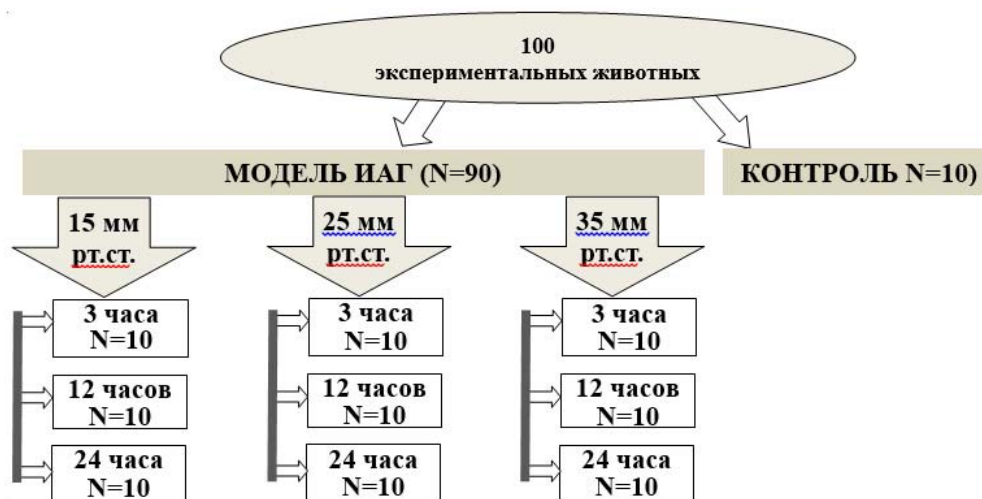


Рис. 1. Дизайн исследования

Выбор уровня давления основывается на имеющейся в мировой научной литературе наиболее распространенной классификации интраабдоминальной гипертензии по степеням (I, II и III степени).

Измерение интраабдоминального давления проводилось с помощью разработанного и апробированного нашей исследовательской группой устройства для измерения внутрибрюшного давления (Свидетельство № 0359 от 25.02.2016 г. о государственной регистрации прав на объект авторского права “Аппарат для измерения интраабдоминального давления”).

1 серия: под наркозом 10 интактным животным производился забор крови для лабораторного исследования. 2 серия: 30 животным (подгруппы 2А, 2Б, 2В) создается интраабдоминальное давление до уровня 15 мм рт.ст. Экспозиция интраабдоминальной гипертензии – 3 часа для 10 животных из подгруппы 2А, 12 часов - для 10 из подгруппы 2Б, 24 часа - для 10 из подгруппы 2В. Спустя указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии производится десуфляция воздуха и затем под наркозом - забор крови для лабораторного исследования.

3 серия: 30 животным (подгруппы 3А, 3Б, 3В) создается давление до уровня 25 мм рт.ст. Экспозиция – 3 часа для 10 животных из подгруппы 3А, 12 часов - для 10 из подгруппы 3Б, 24 часа - для 10 из подгруппы 3В. Спустя указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии производится десуфляция воздуха и затем под наркозом - забор крови для лабораторного исследования.

4 серия: 30 животным (подгруппы 4А, 4Б, 4В) создается давление до уровня 35 мм рт.ст. Экспозиция – 3 часа для 10 животных из подгруппы 4А, 12 часов - для 10 из подгруппы 4Б, 24 часа - для 10 из подгруппы 4В. Спустя указанные выше промежутки времени после создания интраабдоминальной гипертензии произво-

дится десуфляция воздуха и затем под наркозом - забор крови для лабораторного исследования.

Забор крови осуществлялся методом пункции сердца. Все животные выводились из эксперимента путем обескровливания.

Проведено лабораторное исследование количественно содержания основных показателей свёртывающей системы крови: фибриноген (ФГ), протромбиновый индекс (ПТИ), растворимый фибриномономерный комплекс (РФМК), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ). Также произведен иммуноферментный анализ крови на содержание наиболее современного маркера тромбообразования - D-димера.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами вариационной статистики с вычислением для каждого показателя средней величины (M), стандартного отклонения (SD) и дисперсии ( $\delta^2$ ). Достоверность различий в группах определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистической оценки: одноранговый дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Краскела-Уоллеса для k-независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для расчетов и оформления статистического материала использовали персональный компьютер и пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics ver v.20 и табличный процессор Excel из пакета офисных программ Microsoft Office 2010.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования свёртывающей системы крови представлены в таблице 1, рис. 2-15. Статистическая значимость различий в группах представлена в таблицах 2 и 3.

Содержание фибриногена в плазме крови возрастает пропорционально повышению давления в брюшной

Таблица 1. Значения показателей свертывающей системы крови лабораторных крыс в группах с ИАГ в сравнении с контролем (n=10 в каждой группе; N=100)

ИАГ (мм рт.ст.)	t (час)	Показатели	ФГ (г/л)	ПТИ (%)	РФМК (г/дл)	АПТВ (сек)	Димер (мг/мл)
0 (контроль)	0 (контроль)	M	2,16	1,32	2,45	35,00	1,32
		SD	0,13	0,17	1,69	1,89	0,17
		d <sup>2</sup>	0,02	0,03	2,86	3,56	0,03
15	3	M	2,73	2,29	4,85	31,50	2,29
		SD	0,30	0,14	0,47	3,24	0,14
		d <sup>2</sup>	0,09	0,02	0,23	10,50	0,02
15	12	M	4,06	1,33	15,40	31,60	1,33
		SD	0,13	0,26	1,43	2,80	0,26
		d <sup>2</sup>	0,02	0,07	2,04	7,82	0,07
15	24	M	2,71	1,42	15,80	35,80	1,42
		SD	0,33	0,24	1,81	2,97	0,24
		d <sup>2</sup>	0,11	0,06	3,29	8,84	0,06
25	3	M	2,59	2,90	5,17	26,10	2,90
		SD	0,20	0,18	0,50	1,85	0,18
		d <sup>2</sup>	0,04	0,03	0,25	3,43	0,03
25	12	M	4,03	1,21	23,45	30,50	1,21
		SD	0,19	0,22	6,79	2,07	0,22
		d <sup>2</sup>	0,04	0,05	46,14	4,28	0,05
25	24	M	3,79	1,39	8,44	30,00	1,39
		SD	0,22	0,12	1,13	2,91	0,12
		d <sup>2</sup>	0,05	0,01	1,28	8,44	0,01
35	3	M	3,58	3,48	21,30	25,90	3,48
		SD	0,26	0,30	1,83	1,73	0,30
		d <sup>2</sup>	0,07	0,09	3,34	2,99	0,09
35	12	M	4,15	1,51	27,40	29,70	1,51
		SD	0,18	0,39	1,43	1,95	0,39
		d <sup>2</sup>	0,03	0,16	2,04	3,79	0,16
35	24	M	3,03	1,69	6,90	38,80	1,69
		SD	0,08	0,18	1,20	2,30	0,18
		d <sup>2</sup>	0,01	0,03	1,43	5,29	0,03
Итого	Итого	M	3,28	1,85	13,25	31,49	1,85
		SD	0,72	0,77	8,76	4,54	0,77
		d <sup>2</sup>	0,52	0,60	76,68	20,62	0,60

полости (таблица 1, рис. 2). При этом, имеется статистически значимое отличие в группах с ИАГ и группой контроля, так при длительности ИАД 15 мм рт. ст в течение 12 часов наблюдается почти двукратное повышение уровня фибриногена в плазме крыс (таблицы 1, 2). Анализ в зависимости от экспозиции ИАД показал, что пик нарастания уровня фибриногена приходится на экспозицию в 12 часов (рис. 3), после чего, оно снижается в следующие 12 часов, однако уровня контрольной группы не достигает и остается на значимо более высоком уровне ( $p<0,01$ ) (рис. 3, таблица 2).

Содержание протромбинового индекса (ПТИ) в плазме крови резко возрастает уже при ИАГ 15 мм рт.ст., а затем линейно снижается при дальнейшем повышении уровня ИАГ (рис. 5). Однако более четкая зависимость данного показателя свертывающей системы крови наблюдается при рассмотрении длительности ИАГ (рис. 6). Установлено, что статистически значимый ( $p<0,01$ ) повышенный уровень ПТИ при всех степенях ИАГ в течение 3 и 12 часов, снижается ниже уровня контрольной группы к 24 часам экспозиции, причем в

группе с максимальным уровнем давления это падение имеет статистически значимый ( $p<0,05$ ) уровень (рис. 6,7, таблица 2).

Динамика другого показателя – АПТВ в плазме крови крыс имеет обратное изменение в сравнении с протромбиновым индексом, с максимальным падением при 25 мм рт. ст. и последующим повышением при интраабдоминальной гипертензии 35 мм рт. ст., однако оставаясь статистически значимо ниже контроля (рис. 8).

Такая же обратная изменениям ПТИ зависимость данного показателя свертывающей системы крови наблюдается при рассмотрении длительности ИАГ. Установлено, что статистически значимое ( $p<0,01$ ) снижение АПТВ наблюдается во всех временных промежутках при 25 мм рт. ст. и 35 мм рт. ст. за исключением последней группы (35 мм рт. ст., 24 часа), когда уровень АПТВ возвращается к контрольным значениям (рис. 10) с некоторой тенденцией к повышению даже выше, чем в контрольной группе экспериментальных животных.

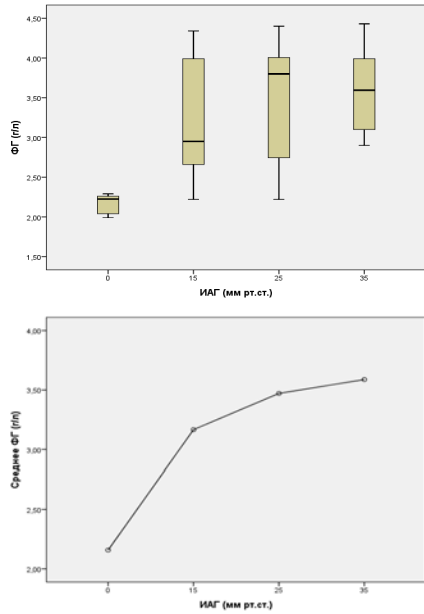


Рис. 2. Зависимость содержания фибриногена в плазме от уровня ИАГ

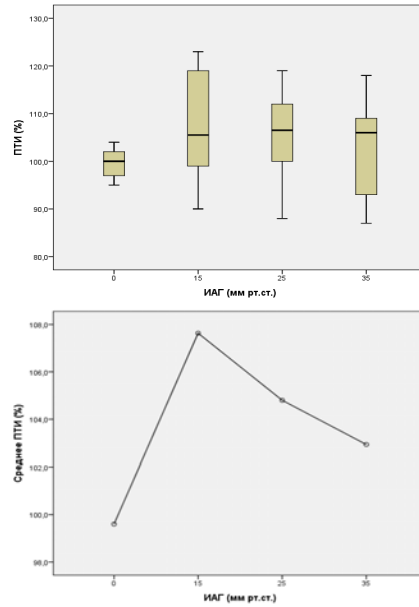


Рис. 5. Зависимость содержания ПТИ в плазме от уровня ИАГ

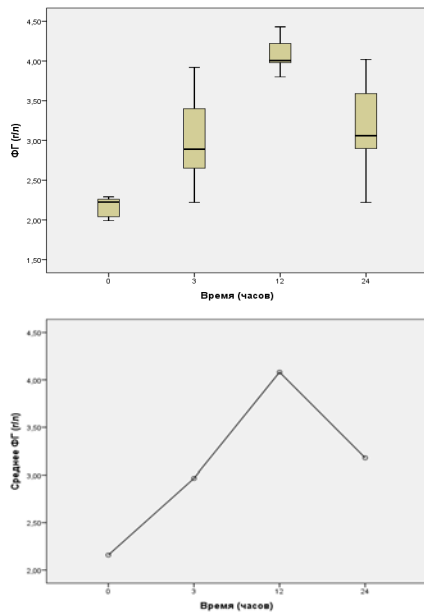


Рис. 3. Зависимость содержания фибриногена в плазме от длительности ИАГ

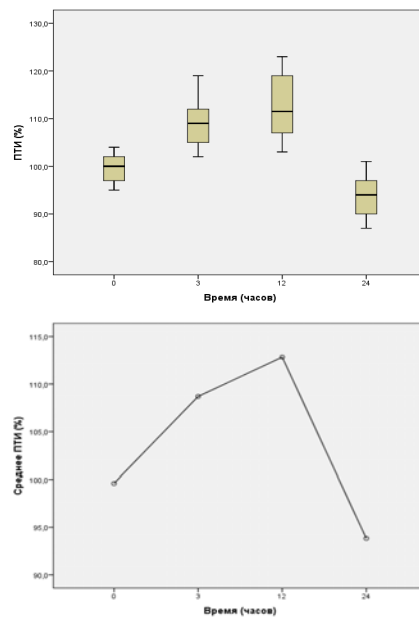


Рис. 6. Зависимость содержания ПТИ в плазме от длительности ИАГ

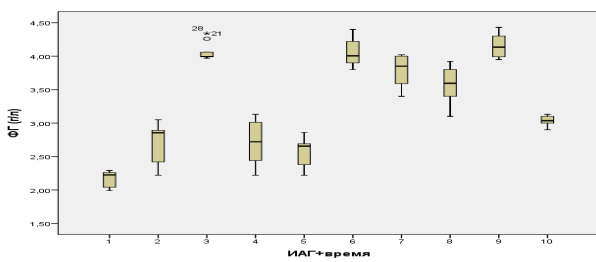


Рис. 4. Значимое ( $p < 0,01$ ) увеличение уровня фибриногена во всех опытных группах (№№ 2-10) в сравнении с контролем (№1)

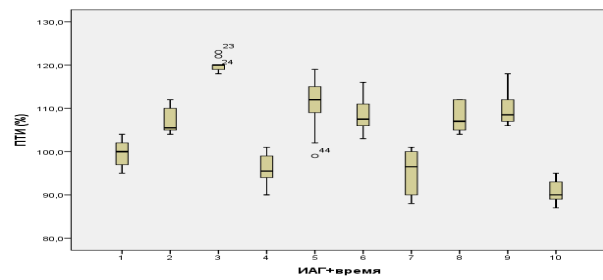


Рис. 7. Значимое увеличение уровня ПТИ в группах ИАД при 3 ч (№2, 5, 8) и 12 ч (№3, 6, 9) и падении ПТИ в группах с 24 ч (№4, 7, 10) в сравнении с контролем (№1)



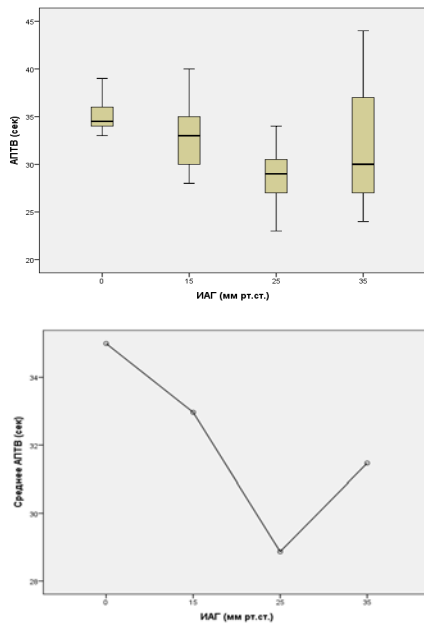


Рис. 8. Зависимость содержания АПТВ в плазме от уровня ИАГ

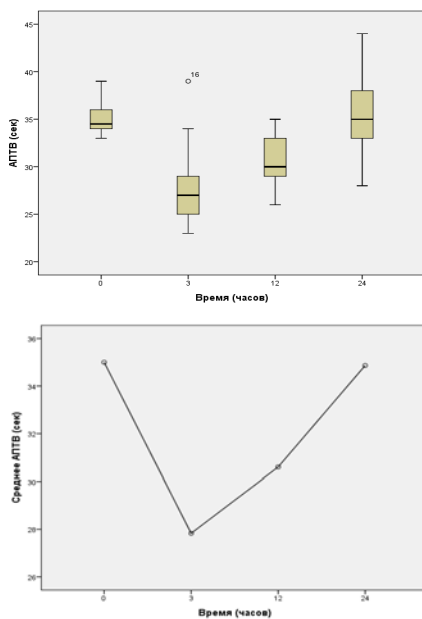


Рис. 9. Зависимость содержания АПТВ в плазме от длительности ИАГ

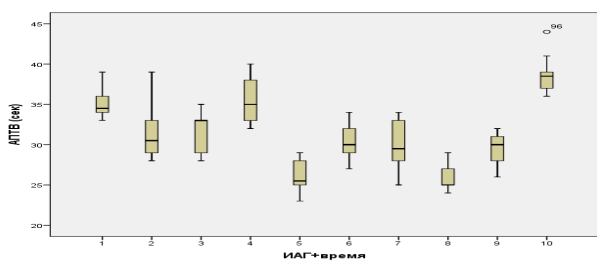


Рис. 10. Значимое увеличение уровня АПТВ во всех группах с ИАД 25 мм рт.ст. и при 3-12 ч с ИАД 35 мм рт.ст. (№25-9) в сравнении с контролем (№1)

Интегральный показатель РФМК имеет четкую, почти линейную зависимость от уровня ИАГ (рис. 11). Пик содержания РФМК приходится на 12 часов экспозиции ИАД. В целом уровень РФМК остается статистически значимо ( $p < 0,05$ ) повышенным во всех группах в сравнении с контролем (рис. 11, таблица 2). Наиболее выраженные изменения РФМК наблюдаются в группах №6 (25 мм рт.ст., 12 часов) и №9 (35 мм рт.ст., 12 часов), более чем 5-кратно превосходя значения в контроле (рис. 13, таблица 2).

Таким образом, при любом уровне ИАГ статистически значимые изменения уровня фибриногена в сторону гиперкоагуляции наблюдаются при 3-24 часах, а протромбинового индекса - при 3-12 часах, тогда как через 24 часа при максимальной ИАГ ПТИ значимо снижается ниже уровня контроля, что может свидетельствовать о возникновении органной дисфункции при выраженной и длительной ИАГ. Показатель АПТВ имеет обратную зависимость от изменений ПТИ.

В целом, с увеличением уровня ИАГ и длительности воздействия происходят пропорциональные изменения показателей коагулограммы, особенно следует отметить почти линейную прямую зависимость уровня фибриногена и РФМК. Тогда как, с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения этих показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что возможно связано с органной дисфункцией и коагулопатией потребления.

Среди возможных маркеров активации свертывания крови особый интерес вызывает исследование уровня в плазме D-димера - специфического продукта деградации поперечно-сшитого фибрина, входящего в состав тромба. D-димеры образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков до растворимых фрагментов, высвобождающихся в кровь.

В настоящий момент D-димер принято считать главным маркером тромбообразования и фибринолиза. Повышение концентрации D-димера свидетельствует об активации свертывания и фибринолиза, может наблюдаться при ДВС-синдроме, тромбозе вен, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркте миокарда [2].

Определение D-димера имеет преимущества по сравнению с измерением других маркеров коагуляции и фибринолиза, так как D-димер образуется только при условии, что имеют место оба эти процесса. Так, уровень D-димера не меняется при первичном фибринолизе, дисфибриногемиях [2].

Что касается уровня D-димера в исследовании, то его показатель у здоровых лабораторных животных составил 1,32 нг/мл, а динамика имеет также линейную прямую зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часа экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем двукратный подъем димера является статистически значимым ( $p < 0,01$ ) (таблица 2, рис. 14-16). Таким образом, определение уровня D-димера особенно актуально в первые часы развития ИАГ, поскольку даже при 15 мм рт.ст. наблюдается четкая статистически значимая динамика к повышению данного показателя.

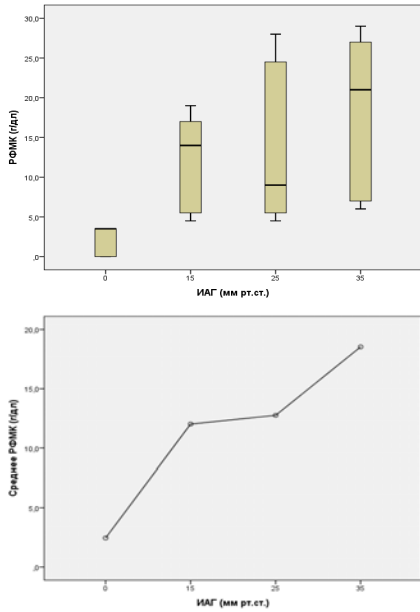


Рис. 11. Зависимость содержания РФМК в плазме от уровня ИАГ

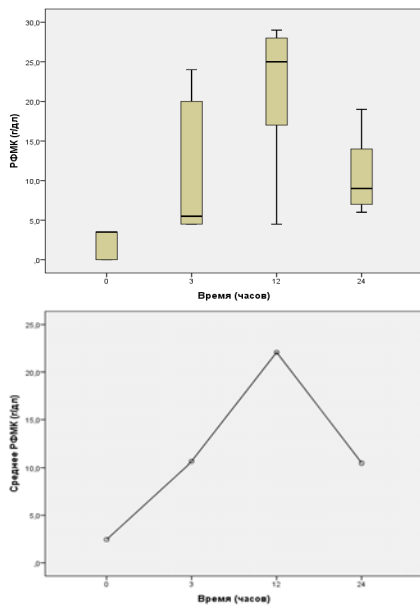


Рис. 12. Зависимость содержания РФМК в плазме от длительности ИАГ

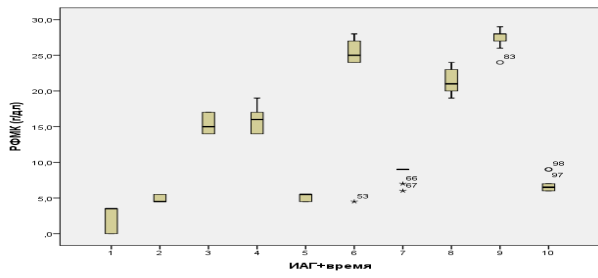


Рис. 13. Значимое увеличение уровня РФМК во всех опытных группах с ИАД (№2-10) в сравнении с контролем (№1)

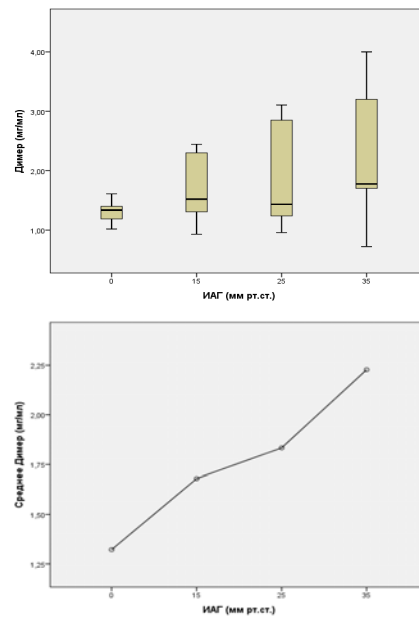


Рис. 14. Линейная зависимость содержания Д-димера в плазме от уровня интраабдоминальной гипертензии

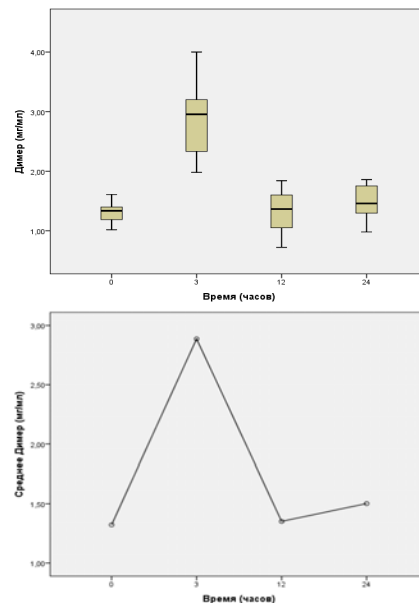


Рис. 15. Зависимость содержания Д-димера в плазме от длительности интраабдоминальной гипертензии

Таблица 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по выявлению различий во всех 10 группах сравнения (9 степеней свободы)

Уровни ИАГ (мм рт.ст.) – 0; 15; 25; 35 Время экспозиции (час) – 0; 3; 12; 24			Сумма квадратов	к-ст.св.	Средний квадрат	F	p
ФГ (г/л)	Между группами*	(Комбинированная)	47,17	9	5,24	112,1	<0,001
		Линейность	12,26	1	12,26	262,2	<0,001
		Отклонение от линейности	34,92	8	4,36	93,39	<0,001
	В группах		4,21	90	0,047		
	Итого		51,38	99			
ПТИ (%)	Между группами*	(Комбинированная)	7266,4	9	807,4	54,06	<0,001
		Линейность	466,69	1	466,69	31,25	<0,001
		Отклонение от линейности	6799,72	8	849,97	56,91	<0,001
	В группах		1344,1	90	14,934		
	Итого		8610,5	99			
АПТВ (сек)	Между группами*	(Комбинированная)	1510,49	9	167,832	28,5	<0,001
		Линейность	12,0	1	12,000	2,04	0,157
		Отклонение от линейности	1498,49	8	187,3	31,8	<0,001
	В группах		530,5	90	5,89		
	Итого		2040,99	99			
РФМК (г/дл)	Между группами*	(Комбинированная)	6873,03	9	763,7	119,0	<0,001
		Линейность	1528,52	1	1528,5	238,2	<0,001
		Отклонение от линейности	5344,51	8	668,1	104,1	<0,001
	В группах		564,6	88	6,42		
	Итого		7437,6	97			
Димер (мг/мл)	Между группами*	(Комбинированная)	54,22	9	6,02	110,4	<0,001
		Линейность	1,43	1	1,43	26,2	<0,001
		Отклонение от линейности	52,8	8	6,60	120,9	<0,001
	В группах		4,91	90	0,055		
	Итого		59,13	99			

примечание: \* – количество групп – 10 (1 контроль + 9 опытных) в зависимости от уровня ИАГ и времени экспозиции

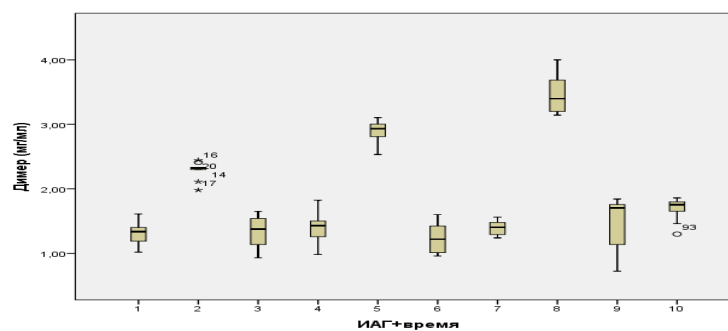


Рис. 16. Значимое увеличение уровня Д-димера во всех группах с 3-часовой экспозицией ИАД (№ 2, 5, 8) в сравнении с контролем (№1)

Учитывая малое количество наблюдений в каждой группе (N=10), для повышения надежности полученных результатов различий в группах проведен непараметрический тест Крускала-Уоллеса, который подтверждает статистическую значимость различий в группах, выявленную при дисперсионном анализе (таблица 3).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлена статистически значимая зависимость между уровнем интраабдоминальной гипертензии и показателями свёртывающей системы крови:

- установлена прямая линейная зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминаль-

Таблица 3. Результаты анализа различий в группах с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса для *k*-независимых выборок (10 групп сравнения - 9 степеней свободы)

Показатели	ИАГ (мм рт.ст.)	Время (час)	Средний ранг	Значение $\chi^2$	<i>k</i> -степеней свободы	<i>p</i>
ФГ (г/л)	Контроль	Контроль	7,50	88,13	9	<0.001
	15	3	28,40			
	15	12	83,25			
	15	24	28,10			
	25	3	21,45			
	25	12	80,30			
	25	24	68,10			
	35	3	58,45			
	35	12	87,00			
ПТИ (%)	Контроль	Контроль	27,80	75,22	9	<0.001
	15	3	75,50			
	15	12	29,75			
	15	24	35,75			
	25	3	85,50			
	25	12	20,20			
	25	24	33,25			
	35	3	95,50			
	35	12	44,75			
РФМК (г/дл)	Контроль	Контроль	5,50	89,10	9	<0.001
	15	3	19,20			
	15	12	59,00			
	15	24	60,10			
	25	3	22,50			
	25	12	78,55			
	25	24	43,00			
	35	3	74,70			
	35	12	91,80			
АПТВ (сек)	Контроль	Контроль	76,60	73,09	9	<0.001
	15	3	51,45			
	15	12	52,60			
	15	24	78,65			
	25	3	14,40			
	25	12	45,75			
	25	24	41,90			
	35	3	12,75			
	35	12	39,35			
Димер (мг/мл)	Контроль	Контроль	27,80	75,22	9	<0.001
	15	3	75,50			
	15	12	29,75			
	15	24	35,75			
	25	3	85,50			
	25	12	20,20			
	25	24	33,25			
	35	3	95,50			
	35	12	44,75			
	35	24	57,00			

ной гипертензии. При всех уровнях ИАГ содержание фибриногена статистически значимо выше, чем в контроле ( $p < 0,01$ );

- с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоа-

гуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления;

- показатель Д-димер имеет прямую линейную зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часах экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем 2-кратный подъем уровня Д-димера является статистически значимым ( $p < 0,01$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаин Ю.М., Алексеев С.А., Богдан В.Г. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии. Белорусский медицинский журнал 2004; 3: 32-41.
2. Фурман Н.В. с соавт. Повышенный уровень D-димера в плазме крови как маркер высокого риска артериальных тромбозов. Радиологическая фармакотерапия в кардиологии 2008; 4: 80-84.
3. Ivatury R. Abdominal Compartment Syndrome. Landes Biosciences 2006; 308.
4. Каракурсаков Н.Э. Синдром интраабдоминальной гипертензии у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины 2011; 3-4: 155-161.
5. Práznovec I., Salavec V., Kaska M. Abdominal compartment syndrome - review of current knowledge, diagnosis and management. Rozhl Chir. 2013; 92(4): 180-184.
6. Malbrain M.L., Chiumello D., Cesana B. M. et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). Minerva Anestesiologia. 2014; 80(3): 293-306.
7. Smith C., Cheatham M. L. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in the medical patient. Am Surg. 2011; 77 (Suppl 1): 67-71.
8. Santa-Teresa P., Muñoz J., Montero I. et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: a prospective epidemiological study. Ann Intensive Care 2012; 5 (Suppl 1): 3.
9. Anand R.J., Ivatury R.R.. Surgical management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. Am Surg. 2011; 77(Suppl 1): 42-45.
10. Papavramidis T.S., Marinis A.D., Pliakos I., Kesisoglou I., Papavramidou N. Abdominal compartment syndrome - Intra-abdominal hypertension: Defining, diagnosing, and managing. J Emerg Trauma Shock. 2011; 4(2): 279-291.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF THE INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION ON THE BLOOD COAGULATION SYSTEM (EXPERIMENTAL STUDY)

**Turgunov Y., Matyushko D., Nurbekov A., Kaliyeva D., Alibekov A.**

*Karaganda State Medical University, Kazakhstan*

The analysis of the influence of the intra-abdominal hypertension on the blood coagulation system by carrying out an experimental research with laboratory animals is presented in article. After simulating intra-abdominal hypertension with different degree and exposition we

made the laboratory research of blood coagulation system (fibrinogen, PTI, SFMC, APTT) and ELISA research on the concentration of the modern marker of thrombosis - D-dimer. The results in article clearly demonstrate that there is a direct linear dependence of level of fibrinogen and SFMC on degree of intra-abdominal hypertension, and the multidirectional changes of indicators with increase of intra-abdominal hypertension duration - towards hypercoagulation for 3-12 hours, and then by 24 o'clock – in the opposite direction towards hypocoagulation. Perhaps, it is explained with development of organ dysfunction and a coagulopathy of consumption. Indicator D-dimer has also direct linear dependence on the intra-abdominal hypertension level with contents peak at 3 hour exposition, and at all intra-abdominal hypertension levels, more than 2-fold rise of D-dimer level is statistically significant.

**Keywords:** intra-abdominal hypertension, intra-abdominal pressure, blood coagulation system, D-dimer, thrombosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Тургунов Е.М., Матюшко Д.Н., Нурбеков А.А., Калиева Д.К., Алибеков А.Е.**

*Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан*

В статье представлен анализ влияния интраабдоминальной гипертензии на свёртывающую систему крови путём проведения исследования на лабораторных животных. Смоделировав состояние интраабдоминальной гипертензии разной степени и экспозиции воздействия проведено лабораторное исследование свертывающей системы крови - фибриноген, протромбиновый индекс, растворимый фибринмономерный комплекс (РФМК) активированное парциальное тромбопластиновое время и иммуноферментное исследование на содержание современного маркера тромбообразования - Д-димера. Приведенные в статье результаты наглядно демонстрируют, что имеется прямая линейная зависимость уровня фибриногена и РФМК от степени интраабдоминальной гипертензии, а с увеличением длительности ИАГ наблюдаются разнонаправленные изменения показателей – в сторону гиперкоагуляции на протяжении 3-12 часов, а затем к 24 часам – в обратном направлении в сторону гипокоагуляции, что, возможно, связано с развитием органной дисфункции и коагулопатией потребления. Показатель Д-димер имеет прямую линейную зависимость от уровня ИАГ с пиком содержания на 3 часах экспозиции, причем при всех уровнях ИАГ, более чем 2-кратный подъем уровня Д-димера является статистически достоверным.

## რეზიუმე

ინტრააბდომინალური ჰიპერტენზიის გავლენა სისხლის შედეგების სისტემაზე (ექსპერიმენტული კვლევა)

ე. ტურგუნოვი, დ. მათიუშკო, ა. ნურბეკოვი,  
დ. კალიევა, ა. ალიბეკოვი

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

სტატიაში წარმოდგენილია ინტრააბდომინალური ჰიპერტენზიის (იაჰ) სისხლის შედეგების სისტემაზე გავლენის ანალიზი ექსპერიმენტში.

კვლევა ჩატარებულია 160-210 გ მასის 100 ვირთავაზე. ცხოველების ასაკი, სქესი, წონა და შენახვის პირობები იყო ერთგვაროვანი. სხვადასხვა ხარისხის ინტრააბდომინალური ჰიპერტენზიის მოდელირების და ზემოქმედების ექსპოზიციის პირობებში ჩატარდა სისხლის

შედეგებით სისტემის ლაბორატორიული გამოკვლევა (ფიბრინოგენი, პროთრომბული ინდექსი, ხსნადი ფიბრინმონომერული კომპლექსი - ხფმკ, აქტივირებული პარციალური თრომბოპლასტიკური დრო) და იმუნოფერმენტული გამოკვლევა თრომბის წარმომქმნელი მარკერის შემცველობაზე (დ-დიმერი).

სტატიაში მოყვანილი შედეგები გარკვევით მიუთითებს, რომ ფიბრინოგენის დონე და ხფმკ პირდაპირ დამოკიდებულებაშია იაჰ-ს ხარისხთან. იაჰ-ს ხანგრძლივობის ზრდასთან ერთად ხდება მანვენებლების ცვლა – ჰიპერკოაგულაციის მიმართულებით 3-12 საათის განმავლობაში და შემდეგ 24 საათისთვის უკუუზით, ჰიპოკოაგულაციისაკენ, რაც, საგარაუდოთ, დაკავშირებულია ორგანული დისფუნქციის და კოაგულოპათიის განვითარებასთან. დ-დიმერის მანვენებელი ასევე პირდაპირ დამოკიდებულებაშია იაჰ-ის დონესთან, შემცველობის პიკით ექსპოზიციის მე-3 საათზე, ამავ დროს იაჰ-ის ყველა დონეზე, დ-დიმერის დონის 2-ჯერ და მეტად მომატება სტატისტიკურად სარწმუნოა.

---

## ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА, ОБЛУЧЕННОГО МАЛОЙ ДОЗОЙ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

<sup>1</sup>Утегенова А.М., <sup>1</sup>Жетписбаев Б.А., <sup>1</sup>Семенова Ю.М., <sup>2</sup>Кыдырмолдина А.Ш., <sup>1</sup>Аргынбекова А.С.

*<sup>1</sup>Государственный медицинский университет;*

*<sup>2</sup>Казахский гуманитарно-юридический инновационный университет, Семей, Казахстан*

Различные дозы радиоактивного облучения вызывают перестройку в системе иммунитета, изменяя функциональную активность его клеточного звена и вызывая развитие вторичного иммунодефицитного состояния [15,17,18,20-22]. Оценка эффектов малых доз ионизирующего излучения на состояние здоровья населения является одной из актуальных проблем современной радиобиологии, что связано с широким распространением ядерной энергетики, промышленных и медицинских источников гамма-излучения. Поскольку в ряде стран мира не прекращаются испытания ядерного оружия, вызывая техногенные катастрофы, связанные с атомными электростанциями, необходимость изучения эффектов радиационного облучения на показатели клеточного иммунитета не теряет своей актуальности [14,20].

Длительное функционирование Семипалатинского ядерного полигона на территории Казахстана привело

к облучению населения, проживающего на сопряженных территориях, вследствие выпадения радиоактивных осадков и употребления в пищу зараженных продуктов питания. В настоящее время населению этих регионов приходится преодолевать как последствия воздействия малых доз облучения, так и эмоциональный стресс, связанный с осознанием этих последствий.

Предполагается, что малые дозы ионизирующей радиации понижают резистентность организма и представляют особую опасность для человечества [19,23]. В медицинской литературе имеются свидетельства сочетанного влияния сублетальных доз радиации и эмоционального стресса на обменные процессы в организме [5]. Однако имеются только единичные экспериментальные исследования по изучению действия эмоционального стресса на клеточное звено иммунитета в отдаленном периоде после воздействия

малой дозы гамма-облучения [6]. Поскольку система клеточного иммунитета является значимой для всего организма, установление ее роли в развитии патологического процесса при комбинированном воздействии в эксперименте, является весьма актуальным.

Таким образом, целью данного исследования явилось изучение влияния эмоционального стресса и малой дозы гамма-излучения (0,2 Гр) на показатели клеточного иммунитета в эксперименте.

**Материал и методы.** Для решения поставленной цели выполнены 4 серии опытов на 120 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar с массой тела  $240 \pm 20$  грамм. Все животные были распределены на 4 равные группы: I группа – интактные ( $n=15$ ), II группа – подвергшиеся гамма-облучению ( $n=15$ ), III группа – перенесшие эмоциональный стресс ( $n=45$ ), IV группа – подвергшиеся комбинированному воздействию эмоционального стресса и гамма-облучения ( $n=45$ ).

Моделирование эмоционального стресса в III и IV группах осуществлялось при помощи подвешивания крыс за хвост по методу Жетписбаева Б.А. с соавт. [7]. Из эксперимента животные выводились путем усыпления эфирным наркозом с неполной декапитацией.

Однократное облучение в дозе 0,2 Гр проводилось у животных II и IV групп за 90 суток до исследования на радиотерапевтическом устройстве «TERAGAM» (ISOTREND spol. s.r.o., Чехия) гамма-лучами  $^{60}\text{Co}$ , позволяющем облучать животных запланированной малой дозой. Методы проведения экспериментов на животных соответствовали требованиям Женевской конвенции (1990 г.) и Хельсинской декларации [16]. Перед началом исследования получено согласие локального этического комитета Государственного медицинского университета г. Семей (протокол №2 от 13.11.2013 г.). Всем экспериментальным животным проводилась топометрически-дозиметрическая подготовка к радиационному облучению: животных размещали на изоцентрическом терапевтическом столе рентгенстимулятора «Terasix» (Чехия), который конструкцией и параметрами полностью соответствует терапевтическому столу гамма-облучателя. После визуализации на экранах дисплеев, срез рисунка облучаемого животного, путем сетевого подключения вводился в компьютерную планирующую систему «PlanW-2000», которая осуществляла расчет изодоз с получением топометрически-дозиметрической карты. Все животные подвергались общему облучению в дозе 0,2 Гр однократно: SSD – 97,2 см, SAD – 100,0 см,  $t=352$  сек., поле  $40 \times 40$  см, где SSD – расстояние от источника ионизирующего излучения до условного центра облучаемого патологического очага, SAD

– расстояние от источника ионизирующего излучения до ближайшей к нему поверхности облучаемого объекта. В ходе радиационного воздействия животных размещали в клетки из органического стекла, со специально выделенной для каждой особи ячейкой. Оценку иммунного статуса производили в отдаленном периоде, спустя 3 месяца после радиационного воздействия, эмоциональный стресс вызывали по методу [7], оценку клеточного звена определяли спустя 1,2 и 3 суток. Для этого кровь забирали в пробирки с гепарином (25 ЕД/мл). Выделение лимфоцитов из венозной крови осуществляли по общепринятой методике [10] в градиенте плотности фикола-верографина (1,077). Реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ на ФГА) определяли по методу Артемовой А.Г. [1]. Состояние клеточного звена иммунитета оценивали по числу  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$  и  $\text{CD8}^+$  лимфоцитов с соответствующими моноклональными антителами, методом проточной цитофлюориметрии оценивали функциональную активность цитокинпродуцирующих NK-клеток в реакции торможения миграции. Принцип метода заключается в прикреплении эритроцитов человека, сенсibilизированных моноклональными антителами LT, к поверхности лимфоцитов. Подсчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ):

$$\text{CD4/CD8 (Tx/Tc)} [3,12].$$

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей). При изучении двух и более групп, тип распределения данных определялся для каждой группы. Распределение также осуществлялось графически с помощью квантильных диаграмм. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (Ср.) и стандартное отклонение (СО). Различия между группами рассчитывали по  $t$ -критерию Стьюдента [4].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования выявили, что спустя 3 месяца (в отдаленном периоде) после действия малой дозы гамма-излучения общее количество лейкоцитов в периферической крови имеет тенденцию к понижению (рис.). Отмечено повышение абсолютного числа лимфоцитов в крови с  $2800 \pm 113$  до  $3790 \pm 150$  в мкл ( $P < 0,05$ ) и относительного числа с  $40 \pm 3,6\%$  до  $57 \pm 2,2\%$  ( $p < 0,001$ ). У всех подопытных животных отмечалось достоверное снижение количества субпопуляции Т-лимфоцитов,  $\text{CD4}^+$  и  $\text{CD3}^+$  лимфоцитов; абсолютное и относительное числа снижались соответственно на 40% и 31% ( $p < 0,05$ ). При поздней лучевой болезни как абсолютные, так и относительные числа  $\text{CD8}^+$  лимфоцитов были достоверно выше интактного уровня, что в конечном итоге обусловило достоверное снижение ИРИ. Лимфокинпродуцирующая способность лейкоцитов определялась в РТМЛ

Таблица. Показатели Т-системы иммунитета при сочетанном действии стрессогенных факторов в отдаленном периоде

Показатели	Интактная группа	Контрольная группа	Время после стресса		
			I сутки	II сутки	III сутки
Лейкоциты	6,52±0,15	6,05±0,12*	1.3,26±0,82* 2.4,18±1,02* <sup>0</sup>	1.8,32±0,75 * 2.10,06±1,50* <sup>0</sup>	1.5,11±0,35 * 2. 6,13±0,52
Лимфоциты, абс. число	2,80±0,11	3,79±0,15**	1.4,55±0,41 * 2.1,67±0,37* <sup>0</sup>	1.3,54±0,28 * 2.4,99±1,02* <sup>0</sup>	1.2,28±0,20* 2. 3,15±0,20 <sup>0</sup>
Лимфоциты, %	40,00±3,60	57,00±2,20*	1.45,65±2,88 2.40,00±2,50 <sup>0</sup>	1.4,33±3,65 2.47,02±2,30 <sup>0</sup>	1.37,61±3,02 2.42,23±3,65 <sup>0</sup>
CD3+	абс. число	14,6±0,84	1.4,68±0,59*** <sup>00</sup> 2.11,2±0,09 **	1.8,71±0,92 ** 2.10,10±0,11** <sup>0</sup>	1.8,60±0,17** 2.12,91±1,12 <sup>0</sup>
	%	32,00±2,20	22,00±1,70*	1.29,00±1,70 <sup>0</sup> 2. 21,57±2,03 *	1.22,66±2,05 * 2. 27,35±2,35
CD4+	абс. число	6,98±0,86	1.2,97±0,10** <sup>0</sup> 2.4,98±0,08 *	1.6,02±0,07 2.4,56±0,05*	1.4,02±0,11 * 2.7,12±65,40 <sup>0</sup>
	%	21,20±1,90	18,00±1,20	1.16,6±1,20* 2.19,31±1,77	1.18,77±1,57 2.16,77±0,91*
CD8+	абс. число	4,88±0,20	1.3,92±0,12** <sup>0</sup> 2.3,81±0,07 **	1.4,72±0,03 2. 4,65±0,03 <sup>00</sup>	1.2,95±0,08 ** 2. 5,78±0,42
	%	10,80±0,60	11,00±2,90	1.12,30±2,7 2.10,27±0,97	1.9,88±0,91 2. 10,22±0,91
ИРИ	1,96±0,16	1,60±0,24	1.1,07±0,12* 2. 1,60±0,34	1.1,19±0,11* 2.1,2±0,31*	1.1,20±0,11* 2. 1,25±0,10*
РТМЛ (индекс)	20,20±1,61	28,30±1,31*	1.20,67±0,07 2.26,01±1,52*	1.20,70±0,06 2.26,3±0,32*	1.26,35±0,08* 2. 25,90±1,02*

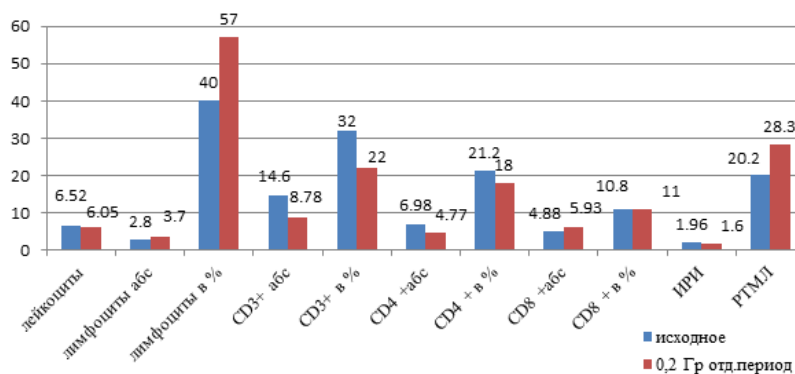


Рис. Показатели Т-системы иммунитета при воздействии гамма-излучения (0,2 Гр)

на ФГА. Так, под действием малых доз радиации в отдаленном периоде, процентный показатель индекса миграции повысился с 20,20±1,61% на 28,30±1,31% (p<0,05).

Таким образом, анализ приведенного материала показывает, что под воздействием малой дозы гамма-излучения в отдаленном периоде в Т-системе иммунитета происходят следующие изменения: на фоне увеличения общего количества лимфоцитов отмечается снижение пула CD3+, CD4+ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, повышение лимфокинпро-

дуцирующей способности лимфоцитов и пула CD8+ лимфоцитов (рис.).

Из таблицы следует, что Т-система в отдаленном периоде после сочетанного стресс-воздействия реагирует следующим образом: спустя 1 сутки в периферической крови достоверно снижаются количество лейкоцитов в 1,44 раза, число лимфоцитов в 2,26 раза, соответственно снижается абсолютное число CD3+ в 1,87 раза, CD4+ - в 1,6 раза, CD8+ в 3,0 раза. Иммунорегуляторный индекс и РТМЛ на ФГА существенных изменений не претерпевают, значение последнего выше интактного уровня.



Приведенные данные показывают, что при эмоциональном стрессе на интактном организме в ранних стадиях ОАС, в периферической крови облученных животных на фоне лимфоцитоза регистрируется снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов. В то же время в крови при лучевом поражении отмечается повышение лимфокинпродуцирующей способности лейкоцитов в сравнении с интактными крысами. Лимфокин-синтезирующая способность лейкоцитов, отражает функциональную активность Т-системы иммунитета в облученном организме.

Выявленные в ходе исследования нарушения, по всей вероятности, связаны с особенностями воздействия радиации на организм: ионизирующее излучение оказывает повреждающее действие на Т-лимфоциты, приводящее к их гибели, нарушению дифференцировки и экспрессии поверхностных рецепторов [2,11]. Кроме того, в развитии лимфопении имеет место перераспределение или миграция лимфоидных клеток между кровью и органами [2,8,11] что, по-видимому, обусловлено повреждающим действием радиационного фактора на кроветворные лимфоидные ткани.

Спустя 2 суток количество лимфоцитов достоверно повышается в 1,53 раза, CD3+- и CD 4+ в 1,43 и 2,0 раза соответственно. Количество CD8+ не претерпевает значимого изменения, также как и иммунорегуляторный индекс, имеет тенденцию к увеличению РТМЛ на ФГА по отношению к исходному уровню (таблица).

Результаты проведенных исследований показывают, что на вторые сутки после сочетанного действия эмоционального стресса и малой дозы гамма-облучения отмечается статистически значимое снижение количества лейкоцитов на 33%. При этом отмечается повышение количества как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов на 18% и 25% соответственно. Общее количество CD3+-лимфоцитов и их субпопуляций с хелперной и с супрессорной активностью (CD4+ и CD8+) были снижены и достигли статистической значимости. Иммунорегуляторный индекс и индекс миграции лейкоцитов соответствовали контрольным данным.

Таким образом, следует предположить, что снижение Т-общих лимфоцитов и их субпопуляций Т-хелперов является следствием радиационного поражения и их миграцией в центральные и периферические лимфоидные органы иммунной системы [8,13].

В отдаленном периоде, на 3 сутки после воздействия эмоционального стресса и гамма-излучения в дозе 0,2 Гр, в крови отмечаются нормализация количества лейкоцитов, увеличение общего количества лимфоцитов, снижение количества субпопуляций CD3+ и CD4+ лимфоцитов, и повышение уровня CD8+ лимфоцитов. Функциональная активность Т-лимфоцитов

в этот период соответствует контрольным значениям. Вышеприведенные изменения, по всей вероятности, обусловлены неодинаковой радиорезистентностью данных клеток к лучевому воздействию. Следует отметить, что собственно Т-лимфоциты могут оказывать непосредственное повреждающее действие на ткани (естественные киллеры), что в наших опытах, как указано выше, проявилось в увеличении количества субпопуляции Т-лимфоцитов с супрессорной активностью и снижении субпопуляции Т-лимфоцитов с хелперным свойством, что, в свою очередь, может стать одним из компонентов патогенетических факторов органических поражений и аутоаллергических процессов при облучении в отдаленном периоде. Однако, не следует исключать, что патогенное действие Т-супрессоров имеет и защитное значение, элиминируя поврежденные элементы тканей [13].

Не исключено, что лимфоцитоз в периферической крови определяется вовлечением этих клеток в иммунный процесс при облучении и появлением в периферической крови большого количества незрелых лимфоидных клеток, не способных к осуществлению полноценной функции в силу воздействия радиационного фактора [11].

#### **Выводы:**

1. В отдаленном периоде, после воздействия малой дозы гамма-излучения 0,2 Гр, отмечается иммунологическая недостаточность, что проявляется в снижении числа субпопуляции Т-лимфоцитов с хелперной и повышении количества Т-лимфоцитов с супрессорной активностью и лимфокинпродуцирующей способностей лейкоцитов.
2. На поздней стадии стресс-реакции отмечаются лимфоцитоз, повышение абсолютного количества CD3+- и CD4+- лимфоцитов, нормализация CD8+- клеток и лимфокинпродуцирующей способности лейкоцитов и снижение иммунорегуляторного индекса.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Артемова А.Г. Феномен торможения миграции лейкоцитов крови у морских свинок с гиперчувствительностью замедленного типа к чужеродному тканевому агенту. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1973; 76(10): 67-71.
2. Арыстанова Т.А., Шукирбаева А.Б., Айнабаева Ш.К. и др. Новый комбинированный лекарственный препарат на основе сухого экстракта корня солодки. Астана мед. журнал 2005; 2: 160-164.
3. Гариб В.Ю., Ризопулу А.П. Способ определения субпопуляции лимфоцитов. 1111 №2426 Руз. Расмий ахборотнома. Ташкент: 1995; 1-90
4. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. Наука и здравоохранение 2016; 3: 60-64.

5. Жетписбаев Б.А., Оразбаева А.К., Жетписбаева Х.С., Нысанбаева К.С. Состояние клеточного звена иммунитета у облученных животных и их потомков 1 поколения. Мат.УИИ Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» им. Б. Атчабарова; Семей: 2012; 228-289.
6. Жетписбаев Б.А., Шалгимбаева Г.С., Хисметова З.А. Состояние В-системы иммунитета в отдаленном периоде при действии малой дозы гамма-излучения и эмоционального стресса. Наука и здравоохранение 2013; 5: 32-33.
7. Жетписбаев Б.А., Нурмухамбетов Ж.Н., Шабдарбаева Д.М. Авторское свидетельство №2590 Способ воспроизведения стрессового состояния у мелких лабораторных животных. 2.04. 1999.
8. Жетписбаев Г.А. Изменения функционального состояния иммунной системы при действии ионизирующего излучения на организм и способы ее коррекции. Автореф. дисс... д-ра мед. наук. Алматы: 2006; 36.
9. Жетписбаев Б.А., Мусайнова А.К., Жетписбаева Х.С. Адаптация клеточного звена иммунитета и энергетического обмена в отдаленном периоде после воздействия фракционированной дозы гамма-излучения. Мат.УИИ Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье». Семей: 2011; 82-83.
10. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: 1975.
11. Суворова Л.А., Нугис В.Ю. Динамика уровней лейкоцитов и лейкограмм после однократного облучения в дозах менее 1 Гр. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2012; 57(1): 30-46.
12. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (метод многоцветного цитометрического анализа). Мед. иммунология 2009; 1(2-3): 227-238.
13. Шайдаров М.З. Иммунотропный эффект нового отечественного фитопрепарата алхидин. Астана мед. журнал 2005; 14: 153-157.
14. Ghazy AA, Abu El-Nazar SY, Ghoneim HE, Taha AR, Abouelella AM. Effect of murine exposure to gamma rays on the interplay between Th1 and Th2 lymphocytes. Front
15. Guida MS, Abd El-Aal A, Kafafy Y, Salama SF, Badr BM, Badr G. Thymoquinone Rescues T Lymphocytes from Gamma Irradiation-Induced Apoptosis and Exhaustion by Modulating Pro-Inflammatory Cytokine Levels and PD-1, Bax, and Bcl-2 Signaling. Cell Physiol Biochem. 2016;38(2):786-800.
16. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> Pharmacol. 2015;6:74.
17. Malecka A, Wang Q, Shah S, Sutavani RV, Spendlove I, Ramage JM, Greensmith J, Franks HA, Gough MJ, Saalbach A, Patel PM, Jackson AM. Stromal fibroblasts support dendritic cells to maintain IL-23/Th17 responses after exposure to ionizing radiation. J Leukoc Biol. 2016; 3A1015-474.
18. Mina D, Sagonas K, Fragopoulou AF, Pafilis P, Skouroliaiou A, Margaritis LH, Tsitsilonis OE, Valakos ED.

Immune responses of a wall lizard to whole-body exposure to radiofrequency electromagnetic radiation. Int J Radiat Biol. 2016;92(3):162-8.

19. Li HH, Wang YW, Chen R, Zhou B, Ashwell JD, Fornace AJ Jr. Ionizing Radiation Impairs T Cell Activation by Affecting Metabolic Reprogramming. Int J Biol Sci. 2015; 11(7):726-36.

20. Oradovskaya IV, Radzivil TT. Influence of Professional Contact with Plutonium-239 on Indicators of the Immune Status of the Personnel at Siberian Chemical Plant. Radiats Biol Radioecol. 2015; 55(6):565-83.

21. Rangel-Moreno J, de la Luz Garcia-Hernandez M, Ramos-Payan R, Bear J, Hernady E, Sangster MY, Randall TD, Johnston CJ, Finkelstein JN, Williams JP. Long-Lasting Impact of Neonatal Exposure to Total Body Gamma Radiation on Secondary Lymphoid Organ Structure and Function. Radiat Res. 2015; 184(4):352-66.

22. Samarth RM, Samarth M, Matsumoto Y. Utilization of cytogenetic biomarkers as a tool for assessment of radiation injury and evaluation of radiomodulatory effects of various medicinal plants - a review. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 5355-72.

23. Zheng X, Guo Y, Wang L, Zhang H, Wang S, Wang L, An L, Zhou X, Li X, Yao C. Recovery Profiles of T-Cell Subsets Following Low-Dose Total Body Irradiation and Improvement With Cinnamon. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(5):1118-26.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF EMOTIONAL STRESS ON CELLULAR IMMUNITY EXPOSED TO LOW DOSE OF GAMMA-RADIATION IN THE REMOTE PERIOD (EXPERIMENTAL STUDY)

<sup>1</sup>Utegenova A., <sup>1</sup>Zhetpisbayev B., <sup>1</sup>Semenova Yu.,  
<sup>2</sup>Kydyrmoldina A., <sup>1</sup>Argynbekova A.

<sup>1</sup>The State Medical University; <sup>2</sup>Kazakh Humanitarian-Juridical Innovative University, Semey, Kazakhstan

The study aim was to investigate the combined influence of emotional stress and low doses of ionizing radiation (0.2 Gr) on cellular immunity of laboratory animals in the remote period.

One hundred and twenty Wistar rats were divided into 4 groups: 1 group control, 2 group – exposed to gamma-radiation, 3 group – exposed to emotional stress, 4 group was exposed to the combined influence of emotional stress and gamma-radiation. Emotional stress was simulated by tail suspension. Animals from groups 2 and 4 were exposed to a single dose of 0.2 Gr 90 days prior the investigation via «TERAGAM» <sup>60</sup>Co (ISOTREND spol. s.r.o., Check Republic). The results of our study show that in a remote period after exposure to a low dose of gamma-radiation the decrease of quantitative

and increase of qualitative indicators of cellular immunity are observed, which is manifested by lymphopenia and decrease of CD3+ CD4+ - and CD8+-lymphocytes subpopulations, and lymphokin-producing capacity of leucocytes. The late phase of stress-reaction is characterized by lymphocytosis, increase in absolute numbers of CD3+ and CD4+ lymphocytes, normal range of CD8+ cells and lymphokin-producing capacity of leucocytes and decrease of immunoregulatory index.

**Keywords:** Emotional stress, cellular immunity, low dose of gamma-radiation.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА, ОБЛУЧЕННОГО МАЛОЙ ДОЗОЙ ГАММА-ИЗЛУЧЕНИЯ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

<sup>1</sup>Утегенова А.М., <sup>1</sup>Жетписбаев Б.А.,  
<sup>1</sup>Семенова Ю.М., <sup>2</sup>Кыдырмолдина А.Ш.,  
<sup>1</sup>Аргынбекова А.С.

*<sup>1</sup>Государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Казахский гуманитарно-юридический инновационный университет, Семей, Казахстан*

Цель исследования — изучение влияния эмоционального стресса и малой дозы гамма-излучения (0,2 Гр) на показатели клеточного иммунитета в эксперименте в отдаленном периоде.

Исследование проведено на 120 самцах белых половозрелых крыс линии Wistar, распределенных на 4 группы: I группа – интактные животные (n=15), II группа – подвергшиеся гамма-облучению (n=15), III группа – перенесшие эмоциональный стресс (n=45), IV группа – подвергшиеся комбинированному воздействию эмоционального стресса и гамма-облучения (n=45). Моделирование эмоционального стресса в III и IV группах осуществлялось подвешиванием крыс за хвост. Однократное облучение в дозе 0,2 Гр проводилось животным II и IV групп за 90 суток до исследования на радиотерапевтическом устройстве «TERAGAM» (ISOTREND spol. s.r.o., Чехия) гамма-лучами <sup>60</sup>Co.

Результаты проведенных исследований показали, что в отдаленном периоде, после действия малой дозы гамма-излучения, в ранней стадии адаптационного синдрома произошло снижение количественного и повышение качественного показателей клеточного звена иммунитета, что проявилось в лимфопении и снижении субпопуляций CD3+, CD4+ - и CD8+-лимфоцитов и повышении лимфокинпродуцирующей способности лейкоцитов. Поздняя стадия стресс-реакции характеризуется

лимфоцитозом, повышением абсолютного количества CD3+ и CD4+- лимфоцитов, нормализацией CD8+- клеток и лимфокинпродуцирующей способности лейкоцитов и снижением иммунорегуляторного индекса.

## რეზიუმე

ემოციური სტრესის გავლენა გამა-გამოსხივების მცირე დოზით დასხივებულ უჯრედულ იმუნიტეტზე გრძელვადიან პერიოდში (ექსპერიმენტული კვლევა)

<sup>1</sup>ა. უტეგენოვა, <sup>1</sup>ბ. ჟეტპისბაევი, <sup>1</sup>ი. სემიონოვა,  
<sup>2</sup>ა. კიდირმოდინა, <sup>1</sup>ა. არგინბეკოვა

<sup>1</sup>სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; <sup>2</sup>ყაზახეთის ჰუმანიტარულ-იურიდიული ინოვაციური უნივერსიტეტი, სემეი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს შეადგენდა ემოციური სტრესის და გამა-გამოსხივების მცირე დოზის (0,2 ბრ) გავლენის შესწავლა უჯრედული იმუნიტეტის მანვენებლებზე გრძელვადიან პერიოდში ექსპერიმენტში.

კვლევა ჩატარდა Wistar-ის ჯიშის 4 ჯგუფად დაყოფილ 120 მამრ თეთრ ზრდასრულ ვირთაგვანზე: I ჯგუფი – ინტაქტური ცხოველები (n=15), II ჯგუფი – გამა-გამოსხივებას დაქვემდებარებული ცხოველები (n=15), III ჯგუფი – ემოციურ სტრესგადატანილი ცხოველები (n=45), IV ჯგუფი – ემოციური სტრესს და გამა-გამოსხივებას ერთდროულად დაქვემდებარებული ცხოველები (n=45). III და IV ჯგუფებში ემოციური სტრესის მოდელირება ხდებოდა ვირთაგვების კუდიტ ჩამოკიდებით. ერთჯერადი დასხივება გამა-სხივებით <sup>60</sup>Co (დოზით 0,2 ბრ) II და IV ჯგუფის ცხოველებს უტარდებოდა რადიოთერაპიულ მოწყობილობაზე «TERAGAM» (ISOTREND spol. s.r.o., ჩეხეთი) კვლევაზე 90 დღით ადრე.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ გრძელვადიან პერიოდში, გამა-გამოსხივების მცირე დოზის მოქმედების შემდგომ, ადაპტაციური სინდრომის ადრეულ სტადიაზე განვითარდა უჯრედული იმუნიტეტის რაოდენობრივი მანვენებლების შემცირება და ხარისხობრივი მანვენებლების ზრდა: აღინიშნა ლიმფოპენია, ლიმფოციტების CD3+, CD4+- და CD8+-სუბპოპულაციების დაქვეითება და ლეიკოციტების ლიმფოკინმაპროდუცირებელი უნარის მომატება. სტრეს-რეაქციის გვიანი სტადია ხასიათდება ლიმფოციტოზით, CD3+ - და CD4+ -ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობის მომატებით, CD8+-უჯრედების და ლეიკოციტების ლიმფოკინმაპროდუცირებელი უნარის ნორმალისებობით და იმუნორეგულაციური ინდექსის დაქვეითებით.