

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (286) Январь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (286) 2019

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили,
Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), Alex Gerasimov (Georgia), (David Elua (USA),
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),
Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Бокерия Л.А., Нефедова И.Е., Беришвили Д.О., Барышникова И.Ю. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ	7
Колесников В.Г., Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Маруняк С.Р., Тодуров Б.М. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	13
Syniachenko O., Yehudina Ye., Stoliarova O., Suprun O., Makhnova A. MARKERS OF LUNG CANCER COMPLICATIONS.....	19
Колотило А.Б., Ифтодий А.Г., Венгер И.К., Костив С.Я., Герасымюк Н.И. РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИИ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И АОРТО-ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА В УСЛОВИЯХ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННОГО СИНДРОМА	24
Grigalashvili N. THE SERUM LEVELS OF ANTI-MULLERIAN HORMONE BEFORE AND AFTER ENUCLEATION OF THE ENDOMETRIOID CYST	28
Kobakhidze N., Tabagari S., Chichua G. LOXL1 GENE VARIANTS IN ASSOCIATION WITH EXFOLIATION SYNDROME IN GEORGIAN POPULATION.....	32
Yanishen I., Diudina I., Krychka N., Diieva T., Kuznetsov R. EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF A METHOD-OF-CHOICE TO PROTECT THE RECEPTOR APPARATUS OF THE TEETH, SUPPORTING A NON-REMOVABLE DESIGN DENTURE	36
Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю. ФАСЦИОТОМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ	40
Zhuravlova M., Ryndina N., Kravchun P. RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE METABOLISM VALUES AND CALPROTECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH REGARD TO CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS	46
Papiashvili G., Machitidze G., Linde C., Normand C., Dickstein K. EUROPEAN CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY SURVEY II: COMPARISON OF RESULTS IN GEORGIA WITH OTHER COUNTRIES	50
Gasarov Iu., Rudyk Y. METOPROLOL SUCCINATE: GENETIC ASPECTS OF INDIVIDUAL SENSITIVITY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH OBESITY AND CHRONIC HEART FAILURE	55
Турсынбекова А.Е., Карибаев К.Р., Токмурзиева Г.Ж., Кульжанов М.К., Тененбаум А., Утеулиев Е.С., Садыков Б.Н. МОДИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ	61
Yakimenko O., Maznichenko I. EVALUATION OF TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC-STEATONEPATITIS AND HETEROZYGOTIC FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA	67
Babalyan V., Valilshchikov M., Pavlov S., Koshevaya E., Fedota O. STUDY OF BONE TISSUE REPARATION AFTER A FEMUR FRACTURE DEPENDING ON THE CORRECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MODEL OBJECT RATTUS NORVEGICUS (RAT GRAY)....	72

Krytsky T., Pasyechko N. CORRECTION OF ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH HYPOTHYROIDISM.....	77
Kutsevliak L., Dashchuk A., Dashchuk A. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VIRAL SKIN DISEASES	83
Gunko B., Viltsaniuk O., Stepaniuk A. THE PROBLEM OF CO-DEPENDENCE AMONG HIV-INFECTED DRUG-ADDICTED FAMILY MEMBERS	87
Южно А.А., Глобенко Г.И., Фомина Т.Г., Денисова А.В., Рудой Е.Н. ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ЛИЦ В УГОЛОВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ УКРАИНЫ.....	90
Belyaev S., Belyaeva I., Nazarenko L., Gorbach T., Fedota A. TOBACCO SMOKING AMONG TEENAGE GIRLS AS A MEDICAL PROBLEM IN MODERN UKRAINE	96
Azmaiparashvili E., Bebiashvili I., Karumidze N., Tsomaia K., Kordzaia D. DUCTULAR REACTION AT THE EARLY AND LATE STAGES OF BILIARY OBSTRUCTION: IS THE MECHANISM THE SAME?	100
Герасимюк И.Е., Вацик М.А., Герасимюк М.И. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РЕГИДРАТАЦИИ ПОСЛЕ ОБЩЕГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ	106
Мирзевасов М.А., Смирнов А.С., Смирнов С.Н. КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЭПИТЕЛИЯ ВОРСИН СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ЭПИХЛОРИДИНА И МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	111
Tsagareli N., Tsiklauri N., Tsagareli M., Kvachadze I. NALOXONE AND STOP BLOCK NSAIDS-INDUCED ANTINOCICEPTION IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX OF RATS	116
Pylypchuk T., Delibashvili D., Usynskiy R., Kozak K., Maruschak M., Krynytska I., Tskhvediani N. THE SPECIFIC FEATURES OF CELL DEATH OF CIRCULATING NEUTROPHILS IN A SETTING OF EXPERIMENTALLY INDUCED CRUSH SYNDROME	122
Garazdiuk M., Vanchuliak O., Garazdiuk O., Rak M., Grynychuk V. THE COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT TECHNIQUES OF LASER POLARIMETRY FOR DETERMINATION OF TIME OF DEATH IN THE STUDY OF POLYCRYSTALLINE FILMS OF CEREBROSPINAL FLUID.....	126
Khetsuriani R., Topuria D., Pruidze N., Gognadze T., Durglishvili N., Amiranashvili I. AGE SPECIFIC CORRELATION PECULIARITIES OF THE DIAMETER AND DEFORMATION OF A HEALTHY HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE	132
Янкова В.Г., Удянская И.Л., Слонская Т.К., Плахотная О.Н., Гогохия Т.Р. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА РАСПЫЛЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ ОКСИМЕТАЗОЛИНА	136
Chikvaidze N., Kintraia N., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF CHORIONIC VILLI DURING GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES	140
Petrashyk Y., Terenda N., Saturdayska H., Panchyshyn N., Lytvynova O., Lishtaba L., Slobodian N., Ndihihdah K. AVAILABILITY AND UTILIZATION OF HEALTHCARE RESOURCES IN UKRAINE AND SOME OTHER COUNTRIES	145

НАУКА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Бокерия Л.А., Нефедова И.Е., Бершвили Д.О., Барышникова И.Ю.

*Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева
Минздрава России, Москва, Россия*

Одним из самых значимых достижений в детской кардиохирургии стало появление и совершенствование операции артериального переключения (АП) при простой транспозиции магистральных артерий. Эта операция стала лучшим стандартом при хирургическом лечении данной патологии. Как и любое хирургическое вмешательство, АП может иметь ряд осложнений в раннем и/или отдаленном послеоперационном периоде. Одним из осложнений является развитие стенозов коронарных артерий (КА) с различной степенью обструкции и протяженности, которые выявляются у 5-7% пациентов после АП по поводу транспозиции магистральных артерий (ТМА). Обструкции коронарного русла являются наиболее распространенной причиной развития тяжелых осложнений и смерти [9,10]. Ишемия миокарда, развитие инфаркта миокарда и летального исхода наиболее часто встречаются в первые месяцы после операции АП [12].

Возникновение этого опасного осложнения связано с многими факторами, и, по данным некоторых исследований, в основе патогенеза лежит изменение анатомического и пространственного расположения коронарных и магистральных артерий [2,5,10]. Послеоперационные изменения, по мере роста детей, могут привести к компрессии коронарных артерий, перегибу или растяжению, как в области устьев, так и в дистальных сегментах коронарного русла [1].

Многие специалисты убеждены, что диагностировать ишемическую болезнь у этой группы пациентов следует по данным клинического осмотра: на основании жалоб и симптомов, а также по данным электрокардиографии (ЭКГ), трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ). Однако этого недостаточно для выявления непосредственных нарушений коронарного кровообращения и профилактики развития фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда, гемодинамически значимые нарушения ритма. Большинство кардиологов придерживается стратегии более углубленного клинико-инструментального обследования пациентов после операции АП и применяет более точные способы неинвазивной верификации диагноза: ЭКГ-синхронизированную мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитнорезонансную томографию (МРТ) с ангиографией или скintiграфией миокарда, тесты с нагрузкой, фармакологические стресс-тесты [3,4]. Следует отметить, что МСКТ и МРТ обладают низкой чувствительностью для выявления коронарной недостаточности, но позволяют выявить пространственные нарушения анатомии сосудов, которые могут способствовать развитию ишемии миокарда. Золотым стандартом для оценки проходимости коронарных сосудов является селективная коронароангиография, которая позволяет выявлять анатомические аномалии и стенозы КА, определить локализацию и оценить степень сужения, наличие фиброзных изменений устьев КА, утолщения интимы, механического перегиба артерии, ее растяжения, внешней

компрессии [3,7]. В нашем Центре таким пациентам чаще всего выполняется катетеризация сердца и ангиография коронарных артерий с целью оценки проходимости коронарного русла.

Задачей настоящего исследования явилось определение наиболее значимых предикторов развития коронарогенных осложнений и поиск математической модели прогнозирования вероятности развития этих осложнений у пациентов в отдаленном периоде после операции артериального переключения.

Цель исследования - разработать модель прогнозирования вероятности развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде после операции артериального переключения.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование результатов лечения 248 пациентов с ТМА. Всем пациентам выполнена операция АП в клинике Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. В исследование включены пациенты с ТМА и интактной межжелудочковой перегородкой (МЖП), ТМА дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), обструкцией выходного отдела правого или левого желудочка (ВОПЖ, ВОЛЖ), гипоплазией дуги аорты (ГДА), коарктацией аорты (КоА). Средний возраст детей на момент выполнения операции АП составил 29,9 (+/-3,5) дней. Пациентам с ТМА и интактной МЖП, которые поступали в возрасте старше 14 дней и имели низкую массу миокарда левого желудочка, I этапом выполняли операцию суживания легочной артерии и создание шунта по Blalock-Taussig, II этапом – операцию АП. Средний возраст пациентов, которым выполнена операция в один этап, составил 13,4 (+/-2,4) дня. В группе детей, которым проводилась двухэтапная коррекция, средний возраст на момент радикальной коррекции составил 6,9 (+/-1,47) месяцев. Более детальная характеристика пациентов, которым выполнена операция в один этап, представлена в таблице 1.

Динамическое наблюдение после выполненной операции АП проводилось спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев, затем 1 раз в год. Обследование выполнялось по стандартной схеме. При подозрении на наличие коронарогенных осложнений для верификации стенокардии и определения функционального класса недостаточности кровообращения выполняли стресс-ЭКГ с велоэргометрией, стресс-ЭХОКГ с велоэргометрией. При выявлении признаков ишемии миокарда и/или снижении толерантности к нагрузке, проводили селективную ангиокоронарографию.

В исследовании учитывали факторы риска развития коронарогенных осложнений, которые встречались в публикациях и являлись статистически значимыми по результатам представленных работ. Мы разделили их на три группы:

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых пациентов, которым выполняли операцию артериального переключения

Характеристика	Количество пациентов (n/%)	
	С суживанием ЛА	Без суживания ЛА
Всего	13/5,2	235/94,8
Демографические характеристики:		
средний возраст	6,9 (+/-1,47) мес.	13,4 (+/-2,4) дн.
мужской пол	9/3,6	163/65,7
женский пол	4/1,6	72/29
средний вес (кг) (мин./макс.)	6,7 (3,6/8,5)	3,5 (2,2/10)
Сопутствующие патологии и патологические состояния до операции:		
Степень СН:		
- I	0/0	0/0
- II	0/0	222/89,9
- III	11/5,2	2/4,8
- IV	0/0	0/0
Олиго-/анурия до операции	1/0,4	36/14,5
ФВ <50%	0/0	0/0
Лактат-ацидоз	3/1,2	178/71,8
АВ-десатурация >25%	3/1,2	36/14,4
Клинико-анатомические характеристики		
ИВЛ до операции	1/0,4	26/10,5
Метод реимплантации коронарных артерий:		
- trap-door	2/0,8	84/33,9
- “кнопочный”	11/5,2	151/60,9
Наличие ДМЖП	3/1,2	109/44
Диаметр ДМЖП (мм)	1,92 (+/-1,3)	2,33 (+/-2,1)
Обструкция выходного отдела ПЖ	0/0	7/2,8
Обструкция выходного отдела ЛЖ	9/3,6	55/22,2
КоА	1/0,4	1/0,4
ГДА	2/0,8	4/1,6
Осложнения в послеоперационном периоде:		
Неврологические осложнения:	5/2	126/50,8
ОПочН	0/0	25/10,1
ОПечН	0/0	11/4,4
ОСН	6/2,4	59/23,8
Нарушения ритма и проводимости	2/0,8	72/29
Ишемия миокарда	2/0,8	33/13,3
Дилатация корня неоаорты	9/3,6	180/72,6
Недостаточность АК	9/3,6	195/78,6
Обструкция выходного отдела ПЖ, стенозы ЛА	6/2,4	67/27

примечания: СН – сердечная недостаточность, ФВ – фракция выброса, ИВЛ - искусственная вентиляция легких, ОПочН – острая почечная недостаточность, ОПечН – острая печеночная недостаточность, ОСН – острая сердечная недостаточность, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков, АК - аортальный клапан, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЛА - легочная артерия

1) демографические и дооперационные клинико-инструментальные характеристики: пол, возраст, вес, анатомия коронарных и магистральных артерий, наличие ДМЖП и его диаметр, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) до операции, наличие сердечной недостаточности, суживание легочной артерии, чрезкожная атриосептостомия, применение простагландинов, уровень SaO₂, SvO₂, PaO₂, PvO₂ и артериовенозной десатурации, лактата и pH крови, темп диуреза до операции, эпизоды олиго-, анурии, фракция выброса левого желудочка.

2) интраоперационные: продолжительность искусственного кровообращения (ИК), интраоперационные осложнения, длительность пережатия аорты, глубина гипотермии при проведении операции, методика реимплантации КА.

3) послеоперационные: применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), длительная ИВЛ, острая почечная и печеночная недостаточность, пролонгированная стернотомия, дилатация корня аорты, недостаточность аортального клапана, эпизоды аритмий.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы SPSS для Windows. Для выявления статистически значимых факторов риска развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде после операции АП, определения степени влияния этих предикторов на исход (развитие осложнения) и разработки модели прогнозирования вероятности развития коронарогенных осложнений выполнен множественный логистический регрессионный анализ. Уровень статистической значимости составил $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании коронарогенные осложнения в отдаленном периоде после операции АП выявлены у 35 (14,1%) пациентов. Средний возраст на момент диагностики осложнения соста-

вил 48,2 (+/-37,2) месяца. В первый год динамического наблюдения частота развития этого осложнения составила 20% (n=7), в течение последующих трех лет - 11,4% (n=4). При дальнейшем наблюдении стенозы КА развились еще у 2 пациентов (5,7%). Основной жалобой всех пациентов была давящая боль за грудиной с иррадиацией в левую половину грудной клетки, руку и/или часть шеи. По данным ЭхоКГ функция левого желудочка у всех пациентов была нормальной - ФВ 67% (+/-4,5). Пациентам с признаками стенокардии и прогрессированием сердечной недостаточности выполняли стресс-тесты. По данным стресс-ЭхоКГ гипокинезия левого желудочка выявлена в 18 (7,3%) случаях. Фракция выброса была снижена у этих пациентов на 17% (+/-2,4). Пациентам этой группы выполнена селективная коронарография для выявления уровня и степени обструкции КА. У 15 (6%) пациентов выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, при этом поражение более чем в одном участке выявлено у 7 (2,8%) пациентов; 3 (1,2%) пациента имели устьевые стенозы. В 3 (1,2%) случаях сужения коронарных артерий составили менее 50% и были гемодинамически незначимыми (таблица 2).

В результате однофакторного анализа (таблица 3) определено, что на развитие коронарогенных осложнений влияли следующие факторы ($p < 0,05$): тип анатомии коронарных артерий, магистральных артерий, диаметр ДМЖП, наличие сердечной недостаточности, применение ИВЛ до операции АП, длительность операции, искусственного кровообращения и пережатия аорты, применение ЭКМО в послеоперационном периоде, длительной ИВЛ, острая почечная и печеночная недостаточность в послеоперационном периоде. Все остальные факторы риска не оказывали статистически значимого влияния на развитие этого осложнения.

Таблица 2. Характеристика пациентов, которым выполнена коронарография

Тип ТМА	Тип анатомии КА (Лейденская конвенция)	Тип анатомии МА	Методика реимплантации КА	Уровень стеноза КА	Метод лечения
ТМА	1AD, Cx;2R	D-TMA	trap-door	ГНЗС	MT
ТМА+ДМЖП	1AD; 2R, Cx	O-TMA	«кнопочный»	ГЗС	Ст
ТМА+ДМЖП	1R; 2AD,Cx	L-TMA	trap-door	УС	АКШ
ТМА+ВОЛЖ	1R, AD; 2Cx	«side-by-side»	«кнопочный»	ГЗС	MT
ТМА+ГДА	1AD; 2R,Cx	L-TMA	trap-door	МС	Ст
ТМА+КоА	1R; 2AD,Cx	L-TMA	trap-door	МС	MT
ТМА+ДМЖП	1R; 2AD,Cx	L-TMA	trap-door	МС	MT
ТМА+ДМЖП	2R,AD,Cx	D-TMA	«кнопочный»	МС	Ст
ТМА+ДМЖП	1AD, Cx;2R	D-TMA	«кнопочный»	МС	MT
ТМА+ВОЛЖ	1AD, Cx;2R	D-TMA	trap-door	МС	MT
ТМА+ВОЛЖ	1AD, Cx;2R	D-TMA	trap-door	МС	MT
ТМА+ВОЛЖ	2R,AD,Cx	D-TMA	«кнопочный»	ГЗС	MT
ТМА+ГДА	1AD, Cx;2R	D-TMA	«кнопочный»	УС	Ст
ТМА+ГДА	1AD, Cx;2R	D-TMA	«кнопочный»	ГЗС	MT
ТМА+ГДА	1AD, Cx;2R	O-TMA	«кнопочный»	ГЗС	MT
ТМА+ДМЖП	1AD, Cx;2R	O-TMA	trap-door	ГЗС	Ст
ТМА+ДМЖП	1AD, Cx;2R	O-TMA	«кнопочный»	ГЗНС	MT
ТМА+ДМЖП	1AD, Cx;2R	O-TMA	«кнопочный»	ГЗНС	MT

примечания: ГЗС - гемодинамически значимые стенозы (>50%), ГЗНС - гемодинамически незначимые стенозы (<50%), МС - многососудистое поражение, УС - устьевые стенозы, АКШ - аорто-коронарное шунтирование, MT - медикаментозная терапия, Ст - стентирование

Таблица 3. Статистически значимые факторы риска по результату однофакторного анализа

Факторы риска коронарогенных осложнений	Общее количество пациентов (%) /M (SD)	P ¹
	35 (14,1)	-
Демографические и клиничко-инструментальные характеристики		
Анатомия коронарных артерий		
-1AD, Cx;2R	21 (8,5)	0,002
-1R, AD; 2Cx	5 (2)	0,01
-1R; 2AD,Cx	8 (3,2)	0,002
-2R,AD,Cx	1 (0,4)	0,005
Анатомия магистральных артерий, случаев:		
- (O-TMA)	12 (4,8)	0,004
-(L-TMA)	4 (1,6)	0,008
Диаметр ДМЖП, мм	1,75 (+/-2,2)	0,005
ИВЛ (до операции)	6 (2,4)	0,047
Сердечная недостаточность III ст. (до операции)	5 (2)	0,01
Продолжительность ИК, мин.	183,5 (+/-33,9)	<0,001
Продолжительность операции, мин.	308 (+/-60,1)	0,002
Длительность пережатия аорты, мин.	68,8 (+/-19,2)	<0,001
Применение ЭКМО (случаев)	7 (2,8)	<0,001
Длительная ИВЛ	27 (10,9)	<0,001
Острая почечная недостаточность (случаев)	12 (4,8)	<0,001

Для выявления наиболее значимых предикторов, которые оказывают комплексное влияние на исследуемый исход и разработку модели прогнозирования вероятности развития коронарогенных осложнений, проведен множественный логистический регрессионный анализ. В результате получена математическая модель прогнозирования риска развития коронарогенных осложнений (критерий Hosmer-Lemeshow $\chi^2=3,264$; $df=8$; $p=0,917$) у исследуемой группы пациентов, в которую включены 5 факторов: коарктация аорты (X1), продолжительность ИК (X2), продолжительность пережатия аорты (X3), диаметр ДМЖП (X4) и гипоплазия дуги аорты (X5).

Уравнение множественной регрессии:

$$P(Y) = 1/(1+e^{-(-7,75+X1 \times 2,364+X2 \times 0,012+X3 \times 0,022+X4 \times 0,148-X5 \times 1,387)}),$$

где P(Y) – вероятность возникновения коронарогенных осложнений, e – основание натурального логарифма (~2,72), X1, X2, X3, X4, X5 – исследуемые признаки, включенные в модель прогнозирования.

В результате выполнения операции АП риски изменения стереометрических характеристик коронарных артерий как в раннем, так и в отдаленном периодах являются одними из самых частых причин развития нарушений коронарной перфузии [5,12]. В настоящем исследовании исходная анатомия коронарных и магистральных артерий также оказывает значительный вклад в развитие коронарогенных осложнений в отдаленном периоде. Тем не менее, сложность анатомии коронарных артерий не следует рассматривать как единственный значимый фактор развития их стенозов в отдаленном периоде. При проведении АП могут возникать необратимые изменения в структуре миокарда, обусловленные длительной коронарной аноксией на фоне продолжительного пережатия аорты, глубокого охлаждения пациента; эти повреждения способны проявить себя как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после вмешательства. В частности, возможным клиническим проявлением указанных изменений могут быть, нарушения

ритма сердца, обусловленные формированием эктопических очагов желудочковой локализации (ре-энтри).

Известно, что пациенты с тяжелыми стенозами коронарных артерий могут не проявлять никаких симптомов и признаков ишемии миокарда по данным инструментального исследования. Поэтому ограничение диагностики только неинвазивными способами исследований, по нашему мнению, является ошибочным. Коронароангиография является наиболее предпочтительным методом, т.к. позволяет лучше оценить проходимость КА, сопровождается крайне незначительным риском осложнений и предоставляет возможность выполнить одновременно, в случае необходимости, интервенционное лечение [13].

Другой причиной развития стенозов КА может быть прогрессирующее проксимальное эксцентричное фиброцеллюлярное утолщение интимы [6]. Этот процесс еще недостаточно изучен. Возможно, сложность коронарной анатомии и необходимость реимплантации устьев КА могут быть причиной аномального потока в артериях, приводящего к увеличению механического воздействия на стенку сосуда и прогрессирующему проксимальному эксцентричному фиброцеллюлярному утолщению интимы [3,6].

В нашем исследовании одним из значимых предикторов развития исследуемого осложнения является наличие ДМЖП, что несомненно приводит к необходимости увеличения длительности ишемии миокарда (пережатия аорты) при выполнении этапа пластики дефекта, в связи с чем риск развития коронарогенных осложнений увеличивается. Кроме того, повышается риск развития недостаточности клапана неоаорты в результате возможного искажения геометрии выходного отдела левого желудочка при пластике ДМЖП, что может способствовать обкрадыванию коронарного кровотока, в зависимости от степени недостаточности клапана неоаорты.

Другим, не менее значимым фактором увеличения риска развития осложнений в послеоперационном периоде, является наличие обструкции системного кровотока в виде

гипоплазии дуги аорты и коарктации аорты [11]. Помимо риска отдаленных осложнений, по данным Serraf A. и его коллег, при наличии ДМЖП возрастает риск летального исхода в раннем послеоперационном периоде. Одной из причин увеличения рисков осложнений является не только изменение пространственного взаимоотношения магистральных и коронарных артерий, но и необходимость выполнения пластики дуги аорты и/или протезирования резецированного участка аорты, что значимо пролонгирует время основного этапа операции. В нашем исследовании аномалии дуги аорты сопровождалась значимым влиянием на развитие осложнений в послеоперационном периоде. Так, например, коарктация аорты приводила к увеличению вероятности развития коронарогенных осложнений в 10,634 раз (отношение шансов 10,634; $p=0,049$).

В результате проведенного множественного статистического анализа получена математическая модель прогнозирования вероятности развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде. Применяя эту модель можно выявить пациентов с высоким риском развития осложнений. Этим пациентам при динамическом наблюдении необходимо превентивно распределить в группу углубленного осмотра для предупреждения риска развития фатальных коронарогенных осложнений.

Выявленные предикторы определяют необходимость коррекции кардиологической, хирургической, анестезиологической и перфузиологической тактики при лечении пациентов с такой патологией для снижения риска развития коронарогенных осложнений в отдаленном послеоперационном периоде:

1. Уделять особое внимание на этапе выполнения артериального переключения пространственному взаиморасположению коронарных артерий, а также магистральных артерий. На этапе динамического наблюдения, особенно у пациентов со сложной исходной анатомией коронарных и магистральных артерий, проводить дополнительные инструментальные исследования: стресс-тесты (ЭКГ, ЭХОКГ), МСКТ сердца и магистральных сосудов с контрастированием, а также МРТ.

2. Учитывать корреляцию нарушений функции свертывающей системы в результате применения препаратов простагландинов и печеночной недостаточности целесообразно применение антиагрегантной терапии в периоперационном периоде у пациентов, которые не имеют указанных факторов риска;

3. Не допускать выраженной гипоксии миокарда, которая может развиваться в результате длительного пережатия аорты на интраоперационном этапе лечения и нарушения систолической функции сердца в периоперационном периоде.

Выводы. Стратификация риска развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде после операции артериального переключения по данным проведенного исследования определяется несколькими факторами: наличием у пациента коарктации аорты, гипоплазии дуги аорты, пережатия аорты (ХЗ), продолжительностью ИК и диаметром ДМЖП.

В результате проведенного множественного логистического анализа получена эффективная математическая модель прогнозирования вероятности развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде после операции артериального переключения, которая позволяет частично нивелировать риск развития этих осложнений путем проведения углубленного обследования на каждом этапе динамического кардиологического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonnet D., Bonhoeffer P., Piechaud J.F., Aggoun Y., Sidi D., Planché C., Kachaneret J. Long-term fate of the coronary arteries after the arterial switch operation in newborns with transposition of the great arteries. *Heart* 1996;76:274-9.
2. Friedman K.G., Rathod R.H., Farias M. et al. Resource utilization after introduction of a standardized clinical assessment and management plan. *Congenit Heart Dis* 2010;5:374-81.
3. Legendre A., Losay J., Belli E., Piot J.D., et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 2003; 108(Suppl 1):186-90.
4. Manso B., Castellote A., Dos L., Myocardial perfusion magnetic resonance imaging for detecting coronary function anomalies in asymptomatic paediatric patients with a previous arterial switch operation for the transposition of great arteries. *Cardiol Young*. 2010;20:410-7.
5. Pasquali S.K., Hasselblad V., Li J.S., Kong D.F., Sanders S.P. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: a meta-analysis. *Circulation* 2002; 106:2575-80.
6. Pedra S.R., Pedra C.A., Abizaid A.A., Arrieta R., Costa Jr J.R., Vaz V.D., Fontes V.F., Sousa J.E. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):2061-8.
7. Pedra S.R.F.F., Pedra C.A.C., Abizaid A.A., Braga S.L.N., Staico R., Arrieta R., et al. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2061-8.
8. Pretre R., Tamisier D., Bonhoeffer P., Mauriat P., Pouard P., Sidi D. et al. Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries. *Lancet* 2001;357:1826-30.
9. Raisky O., Bergoend E., Agnoletti G., Ou P., Bonnet D., Sidi D. Late coronary artery lesions after neonatal arterial switch operation: results of surgical coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:894-8.
10. Saini A.P., Wolfe L.T., Millington K.A., Myers J.L., Clark J.B. Occult coronary ostial obstruction late after arterial switch operation. *J Card Surg* 2013; 28:308-11.
11. Serraf A., Lacour-Gayet F., Bruniaux J., Touchot A., Losay J., Comas J., Sousa Uva M., Planché C. Anatomic correction of the great arteries in neonates / *J Am Coll Cardiol*. 1993 Jul;22(1):193-200.
12. Thrupp S.F., Gentles T.L., Kerr A.R., Finucane K. Arterial switch operation: early and late outcome for intramural coronary arteries. *Ann Thorac Surg* 2012;94:2084-90.
13. Vranicar M., Hirsch R., Canter C.E., Balzer D.T. Selective coronary angiography in pediatric patients. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:285-8.

SUMMARY

PROGNOSTICATING LONG-TERM CORONOGENIC COMPLICATIONS IN PATIENTS AFTER ARTERIAL SWITCH OPERATION

Bockeria L., Nefedova I., Berishvilli D., Baryshnikova I.

A.N Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow Russian Federation

The goal of the research was to elaborate a model for prognosticating the probability of the development of long-term coronogenic complications after the arterial switch operation.

A single-center retrospective cohort study of the outcomes of treating 248 patients with TGA has been conducted. All the patients underwent an AS operation at the clinic of Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. The study covered patients who had had TGA with intact ventricular septum, TGA with ventricular septal defect (TGA-VSD), obstruction of the right or left ventricle outflow tract (RVOT, LVOT), aortic arch hypoplasia and aorta coarctation. The mean age at the moment of the AS operation was 29.9 (+/-3.5) days. The patients with TGA and intact VS who had been admitted at an age of more than 14 days underwent the pulmonary artery narrowing operation at the 1st stage and the AS operation at the 2nd stage. Among the patients who underwent the operation in 1 stage, the mean age was 13.4 (+/-2.4) days. The mean age was 6.9 (+/-1.47) months at the moment of the radical correction in the group of the children who underwent the 2-staged correction (with narrowing the pulmonary artery).

Our study has discovered that 35 patients (14.1%) had long-term coronogenic complications after the AS operation. When diagnosing the complication, the mean age was 48.2 (+/-37.2) months. During the first year of the dynamic observation, the frequency of development of this complication was 20% (7 people) and it amounted to 11.4% (4 people) during the subsequent three years. When further observed, 2 more (5.7%) patients developed CA stenoses.

According to the data of the performed study, the stratification of the long-term risk of coronogenic complications after the arterial switch operation is determined by several factors: the patient's aortic coarctation, aortic arch hypoplasia, duration of the AC, cross-clamping the aorta and the VSD diameter.

Keywords: risk factors for coronary occlusion with TGA, risk factors for complications with TGA, long-term complications after arterial switch operation.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОРОНАРОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ

Бокерия Л.А., Нефедова И.Е., Беришвили Д.О., Барышникова И.Ю.

Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования - разработать модель прогнозирования вероятности развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде после операции артериального переключения.

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование результатов лечения 248 пациентов с транспозицией магистральных артерий (ТМА). Всем пациентам выполнена операция артериального переключения (АП) в клинике Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. В исследование вошли пациенты с ТМА с интактной межжелудочковой перегородкой, ТМА с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), обструкцией выходного отдела правого или левого желудочка (ВОПЖ, ВОЛЖ), гипоплазией дуги аорты, коарктацией аорты. Средний возраст на мо-

мент выполнения операции АП составил 29,9 (+/-3,5) дней. Пациентам с ТМА и интактной МЖП, которые поступали в возрасте старше 14 дней и имели низкую массу миокарда ЛЖ, I этапом выполняли операцию суживания легочной артерии и создание шунта по Blalock-Taussig, 2 этапом – операцию АП. Средний возраст пациентов, которым выполнена операция в один этап, составил 13,4 (+/-2,4) дня. В группе детей, которым проводилась двухэтапная коррекция, средний возраст на момент радикальной коррекции составил 6,9 (+/-1,47) месяцев.

Коронарогенные осложнения в отдаленном периоде после операции АП выявлены у 35 (14,1%) пациентов. Средний возраст на момент диагностики осложнения составил 48,2 (+/-37,2) месяца. В первый год динамического наблюдения частота развития этого осложнения составила 20% (n=7), в течение последующих трех лет - 11,4% (n=4). При дальнейшем наблюдении стенозы коронарных артерий развились еще у 2 (5,7%) пациентов.

Стратификация риска развития коронарогенных осложнений в отдаленном периоде после операции артериального переключения по данным проведенного исследования определяется несколькими факторами: наличием у пациента коарктации аорты, гипоплазии дуги аорты, продолжительностью искусственного кровообращения, пережатия аорты, а также диаметром ДМЖП.

რეზიუმე

შორეული პერიოდის კორონარული გართულებების პროგნოზი პაციენტებში, რომელთაც ჩატარდა არტერიული გადაართვის ოპერაცია

ლ. ბოკერია, ი. ნეფედოვა, დ. ბერიშვილი, ი. ბარიშნიკოვა

რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტროს ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო დაწესებულება „ა. ბაკულების სახ. გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული სამედიცინო-კვლევითი ცენტრი“, მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანი - არტერიული გადაართვის ოპერაციის შემდეგ პერიოდში შორეული კორონარული გართულებების განვითარების ალბათობის პროგნოზირების მოდელის დამუშავება.

ჩატარდა ერთცენტრიანი რეტროსპექტიული კოჰორტული კვლევა მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის (მატ) მქონე 248 პაციენტის მკურნალობის შედეგებზე. ყველა პაციენტს „ა. ბაკულების სახ. გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული სამედიცინო-კვლევითი ცენტრის“ კლინიკაში ჩატარდა არტერიული გადაართვის (აგ) ოპერაცია. გამოკვლეულია პაციენტები მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციით და ინტაქტური პარკუტაშუა ძვიდის დეფექტით, მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციით პარკუტაშუა ძვიდის დეფექტით, მარჯვენა ან მარცხენა პარკუტის გამავალი ტრაქტის ობსტრუქციით, აორტის რკალის პიპოპლაზიით, აორტის კოარქტაციით. ოპერაციის შესრულების მომენტში პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 29,9 (+/-3,5) დღეს. მაგისტრალური არტერიების ტრანსპოზიციის მქონე პაციენტებს ინტაქტური პარკუტაშუა ძვიდის დეფექტით, რომლებიც კლინიკაში შემოვიდნენ 14 დღეზე უფროს ასაკში

ჰქონდათ მარცხენა პარკუჭის დაბალი მასა, I ეტაპად ჩაუტარდათ მოდიფიცირებული Blalock-Taussig შუნტის და ფილტვის არტერიის შვეიწროების ოპერაცია, II ეტაპად არტერიული გადართვა. პაციენტების საშუალო ასაკი, რომელთაც ოპერაცია ერთ ეტაპად ჩაუტარდა, შეადგენდა 13,4 (+/- 2,4) დღეს. ბავშვთა ჯუფში, რომელთაც ოპერაცია ორ ეტაპად ჩაუტარდათ, რადიკალური კორექციის მომენტისთვის საშუალო ასაკი შეადგენდა 6,9 (+/-1,47) თვეს.

ჩვენს გამოკვლევაში, არტერიული გადართვის ოპერაციის შემდგომ შორეული პერიოდის კორონარული გართულებები გამოვლინდა 35 (14,1%) შემთხვევაში. გართულების დიაგნოსტიკის დროს პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 48,2 (+/-37,2) თვეს. დინამი-

ური დაკვირვების პირველ წელს გართულების განვითარების სისშირემ შეადგინა 20% (n=7), შემდეგი სამი წლის განმავლობაში - 11,4% (n=4). შემდგომი დაკვირვებებისას კორონარული არტერიების სტენოზი განუვითარდა კიდევ 2 (5,7%) პაციენტს.

კვლევის შედეგების მიხედვით არტერიული გადართვის ქირურგიული ოპერაციის შემდეგ გრძელვადიან პერიოდში კორონარული გართულებების განვითარების რისკის სტრატეგიკაცია განისაზღვრება რამდენიმე ფაქტორით: აორტის კოარქტაციის ან/და აორტის რკალის ჰიპოპლაზიის არსებობა ან არ არსებობა; ხელოვნური სისხლისმიმოქცევისა და აორტის გადაჭერის ხანგრძლივობა; პარკუჭთაშორისი ძვიდის დეფექტის დიაგნოზი.

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Колесников В.Г., Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Марунык С.Р., Тодуров Б.М.

*Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев;
Институт сердца Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина*

Неврологические осложнения по сей день являются одной из основных причин послеоперационной заболеваемости и смертности кардиохирургических пациентов. Согласно данным Американского кардиологического колледжа и Американской кардиологической ассоциации, все неврологические осложнения делятся на 2 типа [13]. К неврологическим осложнениям I типа относится смерть мозга, нефатальный инсульт и транзиторная ишемическая атака; делирии и послеоперационные когнитивные дисфункции (ПОКД) относятся к неврологическим осложнениям II типа.

По данным большинства исследований, ПОКД считаются наиболее частыми неврологическими осложнениями, возникающими после кардиохирургических операций [8,3]. По продолжительности данные нарушения делятся на краткосрочные и долгосрочные. Краткосрочной считается ПОКД, исчезающая полностью в течение 6 месяцев после операции. Данный тип нарушений обычно встречается у 20-50% пациентов, которым проводится кардиохирургическое вмешательство. Долгосрочной ПОКД принято считать нарушение когнитивных функций продолжительностью более 6 недель, причем диагностируется она у 10-30% кардиохирургических пациентов [2].

Одним из основных факторов развития ПОКД считается возраст пациентов, причем в многочисленных исследованиях установлена прочная взаимосвязь между возрастом и ПОКД [7,14]. Высокие показатели заболеваемости среди пожилых пациентов могут быть связаны с изменениями сосудистой системы и ауторегуляции мозгового кровотока. Возраст также является фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний, способствующих развитию ПОКД, таких как атеросклероз и артериальная гипертензия [5].

Старение и хроническая гипертензия приводят к дисфункции гладких мышц сосудов, эндотелиоцитов и нейроваскулярных связей, что, в свою очередь, ведет к нарушению миогенного ответа и мозговой ауторегуляции, вследствие чего

уменьшается защита церебральных артериол от повышенного артериального давления при гипертензии [11]. Нарушения мозговой ауторегуляции повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в следствие чего циркулирующие воспалительные факторы проникают в мозг и активируют глию, способствуя развитию когнитивного дефицита [6].

Целью исследования явилось определить особенности мозгового кровотока у пациентов с артериальной гипертензией во время кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. В исследование были включены 128 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которым на базе ГУ «Институт сердца МОЗ Украины» выполнялось аортокоронарное шунтирование с наложением 2-3 коронаро-аортальных анастомозов в условиях искусственного кровообращения (ИК). Средний возраст пациентов составил 62,1±4,8 лет. Среди них мужчин 96 (75,0%), женщин - 32 (25,0%). С целью оценки особенностей мозгового кровотока в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) пациентов разделили на 2 группы: I группа –пациенты с АГ (n=83) и II группа –пациенты без АГ (n=45). Характеристика данных групп приведена в таблице 1.

Группы исследования были относительно однородными, за исключением частоты инфаркта миокарда в анамнезе.

Все пациенты прооперированы в условиях общей анестезии на основе севофлурана (1,5-2 МАК). Вводный наркоз проводился пропофолом (2-2,5 мг/кг) и фентанилом (2 мкг/кг). Миорелаксация обеспечивалась ардуаном из расчета 0,1 мг/кг. В дальнейшем, на протяжении всей операции анализация поддерживалась средней дозой фентанила 21,5±3,4 мкг/кг.

Искусственная вентиляция легких у обследованных пациентов проводилась воздушно-кислородной смесью с FiO₂ 50% в режиме нормовентиляции под контролем газового состава крови (среднее значение pCO₂ артериальной крови составило 35,5±4,2 мм рт.ст.).

Искусственное кровообращение осуществлялось на аппа-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель	I группа (n=83)	II группа (n=45)	P
Пол			
Муж., n (%)	63 (75,9%)	33 (73,3%)	0,331
Жен., n (%)	20 (24,1%)	12 (26,7%)	
Возраст, лет, M±m	62,4 ± 5,2	61,2 ± 5,89	0,632
МТ, кг, M±m	82,9 ± 21,4	84,7± 22,9	0,411
Среднее кол-во анастомозов, M±m	2,5 ± 0,4	2,2±0,5	0,852
ИМ в анамнезе, n (%)	27 (32,5%)	8 (17,8%)	0,002*
ФК NYHA			
I, n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,417
II, n (%)	33 (39,7%)	21 (46,7%)	
III, n (%)	50 (60,3%)	24 (53,3%)	

примечание: МТ – масса тела ИМ – инфаркт миокарда ФК – функциональный класс

рате System 1 (Terumo, США) с использованием одноразовых мембранных оксигенаторов Affinity (Medtronic, США) в условиях умеренной гипотермии (32°C). Подключение аппарата ИК и перфузия до искусственной фибрилляции сердца проводилась в ламинарном режиме с последующим переходом в пульсирующий режим аппарата ИК, сердечный индекс поддерживался на уровне 2,4-2,5 л/мин./м². Во время ИК использовалась нормоволемическая гемодилуция со средним уровнем гематокрита 26,5±3,2% и гемоглобина 87,5±5,2 г/л. свертывание крови оценивали по времени активированного свертывания, поддерживая его в пределах 500-600 с.

Всем пациентам проводилась интраоперационная оценка глубины анестезии, которую определяли с помощью монитора VISTA (Aspect Medical System Inc, США). При этом электроэнцефалограмму регистрировали в лобных отведениях по схеме, рекомендованной фирмой разработчиком, с последующим расчетом биспектрального индекса (BIS).

Для регистрации количественных параметров мозгового кровотока в бассейне средней мозговой артерии (СМА) пациентам проводилась транскраниальная доплерография (ТКДГ) ультразвуковым аппаратом «Ангиодин-2К» («Биос», Россия) с помощью специального шлема с мониторными датчиками частотой 2МГц. Измерения проводили транстемпоральным доступом по стандартной методике [1]. Показатели мозгового кровотока определялись в разные периоды анестезиологического обеспечения: во время индукции, при интубации и при поддержке анестезии.

Для оценки когнитивных нарушений у всех пациентов за 2-3 дня до операции и на 6 день после оперативного вме-

шательства проводилось нейропсихологическое тестирование. С этой целью использовались 4 общепринятых теста: MMSE-тест, FAB-тест, тест рисования часов и SAGE-тест.

Полученные результаты статистически оценивали по t-критерию Стьюдента и критериям T и U - Вилкоксона. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) по результатам каждого исследования ± стандартное отклонение (m). Достоверными считались различия при p<0,05 (95,5%). Корреляционный анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica v.6»

Результаты и их обсуждение. Изменения параметров мозгового кровотока в СМА у пациентов с АГ во время индукции представлены в таблице 2.

По данным исследования у пациентов обеих групп во время индукции наблюдалось достоверное снижение скорости мозгового кровотока в СМА, в частности установлено достоверное снижение систолической скорости мозгового кровотока (p=0,033) в сравнении с исходным уровнем в первой на 48,65% (p=0,033) и второй на 32,03% (p=0,035) группах.

Аналогичная динамика прослеживалась в отношении диастолической и средней скорости мозгового кровотока. Так, у пациентов первой группы наблюдалось достоверное снижение диастолической и средней скорости кровотока в СМА во время индукции на 37,56% (p=0,031) и на 43,99% (p=0,028), соответственно. Похожие результаты выявлены и среди пациентов второй группы, в которой на 33,11% (p=0,031) и на 33,12% (p=0,041) достоверно снижались диастолическая и средняя скорости мозгового кровотока, соответственно, в сравнении с исходными значениями.

Таблица 2. Показатели мозгового кровотока в бассейне СМА у пациентов исследуемых групп во время индукции

Показатели	I группа (n=83)		II группа (n=45)	
	Исходные данные	Индукция	Исходные данные	Индукция
Систолическая скорость, см/с, M±sd	89,40±5,20	45,91±8,72*	95,80±5,10	65,12±4,53*
Диастолическая скорость, см/с, M±sd	41,80±2,70	26,10±2,01*	45,20±3,40	30,23±3,02*
Средняя скорость, см/с, M±sd	56,66±5,06	31,73±3,1*	61,07±5,02	40,84±4,41*
Индекс резистивности, M±sd	0,53±0,03	0,43±0,02	0,53±0,05	0,54±0,04
Индекс пульсативности, M±sd	0,84±0,09	0,63±0,11*	0,83±0,15	0,85±0,14
S/D, M±sd	2,14±0,27	1,76±0,12	1,28±0,34	2,15±0,35

* - p<0,05 – достоверность разницы показателей в сравнении с исходным уровнем

Таблица 3. Показатели мозгового кровотока в СМА у пациентов исследуемых групп во время интубации

Показатели	I группа (n=83)		II группа (n=45)	
	Исходные данные	Интубация	Исходные данные	Интубация
Систолическая скорость, см/с, M±sd	89,40±5,20	75,43±8,22	95,80±5,10	83,12±4,53
Диастолическая скорость, см/с, M±sd	41,80±2,70	32,17±2,01	45,20±3,40	37,28±3,43
Средняя скорость, см/с, M±sd	56,66±5,06	45,59±3,16	61,07±5,02	51,56±4,49
Индекс резистивности, M±sd	0,53±0,03	0,57±0,07	0,53±0,05	0,55±0,09
Индекс пульсативности, M±sd	0,84±0,09	0,95±0,21	0,83±0,15	0,89±0,13
S/D, M±sd	2,14±0,27	2,34±0,44	1,28±0,34	2,23±0,35

Что касается индекса резистивности, который отражает сопротивление кровотока дистальнее места измерения, то достоверная разница его изменения в обеих группах исследования в сравнении с исходным уровнем не установлена.

Оценка индекса пульсативности, отражающего эластические свойства сосудов, проксимальнее участка локализации выявила, что у пациентов первой группы наблюдалось достоверное его снижение на 25,00% (p=0,047) в сравнении с исходным уровнем. Достоверных изменений этого индекса в группе пациентов без АГ не наблюдалось.

Кроме индекса пульсативности, об эластичности артерии может свидетельствовать и определение систоло-диастолического соотношения. Однако в результате проведенного исследования достоверных изменений в сравнении с исходным уровнем в группах не установлено.

На этапе интубации вследствие активации прессорных реакций наблюдалось достоверное увеличение скорости мозгового кровотока в сравнении с периодом индукции, однако его значение не было статистически значимым в сравнении с исходным уровнем: в первой группе наблюдалось достоверное увеличение систолической скорости кровотока в 39,10% (p=0,033) и диастолической скорости кровотока в 23,26% (p=0,046), соответственно, в сравнении с периодом индукции. С ростом данных показателей наблюдалась достоверная положительная динамика средней скорости мозгового кровотока, которая у пациентов первой группы оказывалась на 43,68% выше результатов во время индукции (таблица 3).

У пациентов без АГ также отмечалась положительная динамика скорости мозгового кровотока, что проявлялось тенденцией к росту систолической, диастолической и средней скорости мозгового кровотока в СМА, однако без достоверных изменений.

По индексу резистивности обнаружена достоверная разница изменения данного показателя у пациентов первой группы на 32,56% (p=0,032) в сравнении с результатами во время индукции. В случае индекса пульсативности выявля-

на аналогичная динамика, в частности достоверно установлен его рост на 50,79% (p=0,028) в сравнении с уровнем при индукции. Данные изменения подтверждаются динамикой систоло-диастолического соотношения, которое достоверно увеличилось на 32,95% (p=0,029) в сравнении с его значением при индукции.

У пациентов второй группы наблюдалась тенденция к росту как диастолической, так и средней скорости мозгового кровотока в сравнении с их значениями при индукции. При анализе других показателей мозгового кровообращения у пациентов без АГ достоверная разница не выявлена (таблица 3).

В период поддержания анестезии у пациентов с АГ наблюдалось достоверное снижение скорости мозгового кровотока. Так, в первой группе было зафиксировано достоверное снижение систолической скорости мозгового кровотока на 34,31% (p=0,037), в сравнении с исходным значением (таблица 4).

Аналогично, в данной группе достоверно снижалась и диастолическая скорость мозгового кровотока на 32,85% (p=0,034) в сравнении с исходным значением. Что касается средней скорости мозгового кровотока, наблюдалось ее падение на 34,19% (p=0,035) в сравнении с предоперационным периодом. Несмотря на существенные изменения скорости мозгового кровообращения, достоверной разницы в сравнении с исходным уровнем индексов резистивности и пульсативности, как и систоло-диастолического отношения у пациентов данной группы не наблюдалось.

У пациентов без АГ в период поддержания анестезии систолическая скорость мозгового кровотока снижалась на 24,68% (p=0,041), диастолическая скорость мозгового кровотока – на 26,22% (p=0,040), средняя скорость мозгового кровотока – на 24,33% (p=0,043) в сравнении с исходным уровнем. Достоверной разницы в других показателях для пациентов второй группы не выявлено (таблица 4).

Как видно из рис. 1, у пациентов с АГ проведение оперативного вмешательства характеризуется резкими изменениями средней скорости мозгового кровотока, что может являться одной из причин развития послеоперационных

Таблица 4. Показатели мозгового кровотока в СМА у пациентов исследуемых групп во время основного этапа

Показатели	I группа (n=83)		II группа (n=45)	
	Исходные данные	Основной этап	Исходные данные	Основной этап
Систолическая скорость, см/с, ±sd	89,40±5,20	58,73±7,21*	95,80±5,10	72,15±4,41*
Диастолическая скорость, см/с, M±sd	41,80±2,70	28,07±3,43*	45,20±3,40	33,35±3,49*
Средняя скорость, см/с, M±sd	56,66±5,06	37,29±4,51*	61,07±5,02	46,21±4,41*
Индекс резистивности, M±sd	0,53±0,03	0,52±0,08	0,53±0,05	0,54±0,05
Индекс пульсативности, M±sd	0,84±0,09	0,82±0,09	0,83±0,15	0,84±0,12
S/D, M±sd	2,14±0,27	2,09±0,19	1,28±0,34	2,23±0,35

* - p<0,05 – достоверность разницы показателей по сравнению с исходным уровнем

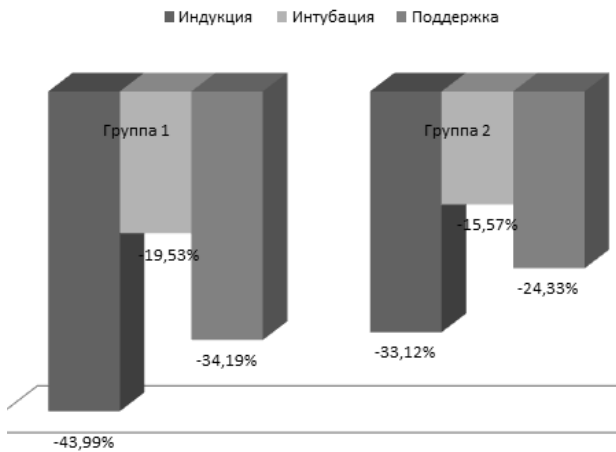


Рис. 1. Изменения среднего АД у пациентов исследуемых групп на различных этапах исследования (% от исходного уровня)

Интересен также тот факт, что при корреляционном анализе связи между средним артериальным давлением и средней скоростью мозгового кровотока в СМА во время оперативного лечения у пациентов с АГ обнаружена достоверная, слабой силы, корреляционная связь ($r=0,099$, $p=0,004$) (рис. 1).

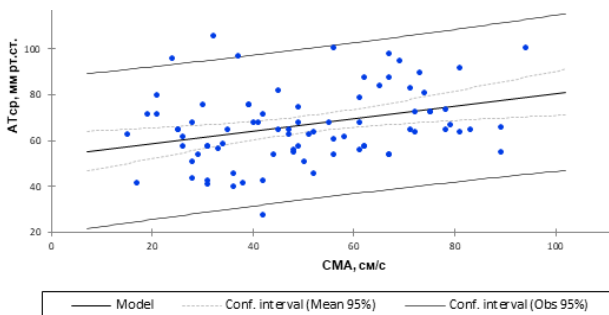


Рис. 2. Корреляционная зависимость между уровнем АДср и средней скоростью мозгового кровотока в СМА ($r=0,099$)

Согласно полученным результатам корреляции АДср и средней скорости мозгового кровотока у пациентов с АГ при

проведении оперативных вмешательств, определение только уровня среднего артериального давления не позволяет полноценно оценить мозговой кровоток. Учитывая вышесказанное, мы рекомендуем проведение интраоперационного мониторинга мозгового кровотока всем пациентам с АГ для предупреждения развития когнитивных дисфункций.

Результаты нейропсихологических тестов пациентов с АГ до и после оперативного вмешательства приведены в таблице 5.

Согласно результатам нейропсихологических тестов, у пациентов первой группы наблюдалось достоверное снижение результатов MMSE-теста ($p=0,046$) и SAGE-теста ($p=0,041$) в сравнении с исходными значениями. Следует отметить, что у пациентов второй группы никакой достоверной разницы по результатам всех четырех тестов не наблюдалось. По данным MMSE-теста, среди пациентов первой группы развитие ПОКД различной степени выраженности отмечено у 55 (66,23%) пациентов, а у пациентов второй группы – только у 17 (37,78%) больных.

Результаты проведенного исследования подтверждаются множеством работ, изучающих изменения мозговой ауторегуляции во время кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением. Скорость мозгового кровотока поддерживается путем ауторегуляции, за счет чего обеспечивается стабильное снабжение оксигенированной крови для удовлетворения метаболических потребностей. По данным Murcin JM и соавт. [9], при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения наблюдалась резкая дисрегуляция мозгового кровотока, что является значимым фактором развития ПОКД.

О нарушении мозговой регуляции и, соответственно, мозгового кровотока при кардиохирургических вмешательствах также сообщается в работах Оно М. и соавт. [10]. Так, среди 234 кардиохирургических больных нарушения церебральной ауторегуляции при искусственном кровообращении выявлены у 20% пациентов. В дальнейшем в исследовании за счет многовариантного анализа продемонстрирована значительная корреляция между нарушением мозгового кровотока во время искусственного кровообращения и периперационным инсультом: в 6 (12,8%) из 47 больных с нарушением мозгового кровотока в сравнении с 5 (2,7%) из 187, у которых мозговой кровоток был в пределах нормы. Следует отметить, что данное исследование проводилось на пациентах без сопутствующих заболеваний, в том числе без

Таблица 5. Результаты нейропсихологических тестов пациентов до и после оперативного вмешательства, Me ($Q_{25}; Q_{75}$)

Группы	Нейропсихологические тесты	До операции	На 6 день после АКШ	W*, p в сравнении до операции
I группа (n=83)	MMSE	28 (28;29)	27 (26;28)	10, p=0,046
	FAB	17 (16;17)	16 (15;16)	10, p=0,063
	Тест рисования часов	9 (9;9)	9 (8;9)	10, p=0,059
	Тест SAGE	19 (17;20)	18 (17;19)	15, p=0,041
II группа (n=45)	MMSE	29 (29;30)	29 (29;29)	3, p=0,157
	FAB	18 (16;18)	18 (16;17)	10, p=0,059
	Тест рисования часов	10 (9;10)	9 (9;9)	6, p=0,102
	Тест SAGE	21 (21;22)	21 (21;21)	6, p=0,102

*W - сумма рангов Вилкоксона

артериальной гипертензии, что может быть причиной относительно низкой частоты развития нарушения мозгового кровотока во время искусственного кровообращения.

Необходимо отметить, что нарушения мозговой авторегуляции уменьшает толерантность мозга к низкому и высокому среднему артериальному давлению с повышенным риском как недостаточного, так и избыточного кровоснабжения головного мозга, что в нашем исследовании характеризовалось низким достоверным значением коэффициента корреляции между средним артериальным давлением и скоростью мозгового кровотока. Easley R.B. и соавторами [4] среди 109 пациентов, которым проводили кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения, обнаружена умеренной силы достоверная корреляционная связь между средним артериальным давлением и скоростью мозгового кровотока ($r=0.5915$; $P=0.0001$). Разница в показателях, по всей вероятности, обусловлена различными критериями выбора пациентов для исследования (возраст, наличие сопутствующей артериальной гипертензии).

Что касается частоты развития ПОКД после АКШ, то результаты в контрольной группе пациентов без АГ согласуются с аналогичными работами. Так, по данным Selnes O. и соавт. [12], у 20-46% пациентов после проведения АКШ в условиях искусственного кровообращения развиваются различной степени выраженности ПОКД в раннем послеоперационном периоде. Что касается данных настоящего исследования, показатели частоты ПОКД у пациентов с АГ после проведения АКШ в условиях искусственного кровообращения были достоверно выше среднестатистических данных развития ПОКД у пациентов без АГ.

Выводы.

1. Проведение аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения характеризовалось существенным снижением скорости мозгового кровотока как у пациентов с АГ, так и без АГ, причем глубокие нарушения выявлены во время индукции.

2. У пациентов с АГ проведение оперативного вмешательства сопровождалось резкими изменениями средней скорости мозгового кровотока в отличие от пациентов без АГ, что может являться одной из причин развития послеоперационных когнитивных дисфункций.

3. Корреляционный анализ между средним артериальным давлением и средней скоростью мозгового кровотока в СМА у пациентов с АГ выявил достоверную, слабой силы, корреляционную связь ($r=0,099$, $p=0,004$). Таким образом, при проведении оперативных вмешательств определение только уровня среднего артериального давления не позволяет полноценно оценить мозговой кровоток у пациентов с АГ.

4. У пациентов первой группы наблюдалось достоверное снижение результатов MMSE- ($p=0,046$) и SAGE-тестов ($p=0,041$) в сравнении с исходными значениями, тогда как у пациентов второй группы достоверных изменений данных тестов не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии : метод. рук для врачей / А.А. Белкин, А. М. Алашеев, С. Н. Инюшкин. – Екатеринбург : [б. и.], 2004. – 68 с.
2. Claassen JA, Meel-van den Abeelen AS, Simpson DM, Panerai RB; (CARNet) international Cerebral Autoregulation Research Network. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregu-

lation: a white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:665–80.

3. Cropsey C, Kennedy J, Han J, Pandharipande P. Cognitive dysfunction, delirium, and stroke in cardiac surgery patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;19:309–17
4. Easley RB, Kibler KK, Brady KM, et al. Continuous cerebrovascular reactivity monitoring and autoregulation monitoring identify similar lower limits of autoregulation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Neurological Research.* 2013;35:344–54.
5. Evered LA, Silbert B, Scott DA. The impact of peri-operative period on cognition in older individuals. *J Pharm Practice Res.* 2015;45:93–9.
6. Hori D, Hogue C, Adachi H, et al. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2016;22:445–51.
7. Hori D, Ono M, Adachi H, Hogue CW. Effect of carotid revascularization on cerebral autoregulation in combined cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:281–7.
8. Ghoneim MM, Block RI. Clinical, methodological and theoretical issues in assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29:409–22.
9. Murkin JM, Kamar M, Silman Z, et al. Intraoperative cerebral autoregulation assessment using ultrasound-tagged near-infraredbased cerebral blood flow in comparison to transcranial Doppler cerebral flow velocity: a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:1187–93.
10. Ono M, Brady K, Easley RB, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:483–9.
11. Salinet AS, Panerai RB, Robinson TG. The longitudinal evolution of cerebral blood flow regulation after acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2014;4:186–97.
12. Selnes O, Gottesman R, Grega M, et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:250–7.
13. Severdija EE, Gommer ED, Weerwind PW, et al. Assessment of dynamic cerebral autoregulation and cerebral carbon dioxide reactivity during normothermic cardiopulmonary bypass. *Med Biol Eng Comput.* 2015;53:195–203.
14. Severdija EE, Vranken NPA, Simons AP, et al. Hemodilution combined with hypercapnia impairs cerebral autoregulation during normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29:1194–9.

SUMMARY

FEATURES OF CEREBRAL BLOOD FLOW DYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING CARDIAC SURGERY

Kolesnykov V., Loskutov O. Druzhyna O., Maruniak S., Todurov B.

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduated Education, Kyiv; ²Institute of Heart of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Cognitive dysfunctions (CD) is the most common postoperative neurological complication in cardiac surgery, which is de-

tected in 30%-65% of patients within 1 month after myocardial revascularization and 20%-40% of the examined, during the next five postoperative months. This problem is especially relevant for patients with arterial hypertension (AH).

Goal - to study of the correlation relationship between the mean arterial pressure (MAP) and the velocity of blood flow in the middle cerebral artery (MCA) in patients with AH during coronary artery bypass grafting (CABG) with cardiopulmonary bypass (CPB).

The study included 128 patients with coronary artery disease, which was performed by the CABG with CPB. The average age – 62.1±4.8 years. All subjects were divided into 2 groups: 1-st group – 83 patients with AH (II-III degree); 2-nd group – 45 patients without AH. Patients were operated under sevoflurane-based endotracheal anesthesia. Registration of cerebral blood flow was carried out by the method of transcranial dopplerography. For neuropsychological testing MMSE-test, FAB-test, clock drawing test and SAGE-test were used.

Reduced blood flow in the MCA in patients of both groups was observed at the following stages: induction into anesthesia (by 46.7 ± 2.5% relative to the initial value, p=0.0139), the onset of hypothermia during CPB (64.2±3, 9% of the initial value, p=0.0024). There was no significant difference in the levels of the average blood flow velocity in the MCA during the non-pulsative and pulsative CPB modes (p=0.758). Correlation analysis of the association between MAP and average velocity of cerebral blood flow in MCA in patients with AH revealed a significant correlation weak strength (r=0.099, p=0.004). According to the results of the neuropsychological tests, on the 6-th day after the operation, in patients of 1-st group, there was a significant decrease in the results of the MMSE test (p=0.046) and the SAGE test (p 0.041) compared to the baseline values. Patients in 2-nd group had no significant difference in the results of all four tests.

Determination of the level of MAP does not allow to fully and properly evaluate the cerebral blood flow. In view of this, we recommend intraoperative monitoring of cerebral blood flow to prevent the development of CD for all patients with AH.

Keywords: cardiopulmonary bypass; cerebral blood flow; cognitive dysfunctions; coronary artery bypass grafting.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Колесников В.Г., Лоскутов О.А., Дружина А.Н.,
Маруняк С.Р., Тодуров Б.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев; Институт сердца Министерства здравоохранения Украины, Киев, Украина

Когнитивные дисфункции (КД) являются наиболее распространенными послеоперационными неврологическими осложнениями в кардиохирургии, которые выявляются у 30-65% пациентов в течение 1 месяца после реваскуляризации миокарда и у 20%-40% обследованных в течение последующих пяти послеоперационных месяцев. Данная проблематика особенно актуальна для пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Цель исследования - определение корреляционной взаимосвязи между показателями среднего артериального давления и скоростными величинами кровотока в бассейне средней мозговой артерии у пациентов с артериальной гипертензией при выполнении операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и влияния артериальной гипертензии на развитие послеоперационных когнитивных дисфункций.

В исследование включено 128 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым выполнялось аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Средний возраст – 62,1±4,8 лет. Исследуемые с наличием АГ разделены на 2 группы: I группа – 83 пациента с АГ II-III ст.; II группа – 45 пациентов без АГ. Пациентов оперировали в условиях эндотрахеального наркоза на основе севофлурана. Регистрация мозгового кровообращения проводилась методом транскраниальной доплерографии. Для нейропсихологического тестирования использовался MMSE-тест, FAB-тест, тест рисования часов и SAGE-тест.

Снижение скорости кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у пациентов обеих групп наблюдалось на этапах: индукции при анестезии (на 46,7±2,5% от исходной величины, p=0,0139), начала гипотермии во время ИК (на 64,2±3,9% от исходной величины, p=0,0024). Достоверной разницы в показателях средней линейной скорости кровотока в бассейне СМА при ламинарном и пульсирующем режимах ИК не наблюдалось (p=0,758). Корреляционный анализ выявил достоверную, слабой силы, взаимосвязь между показателями среднего артериального давления (АДср) и средней скоростью мозгового кровотока в СМА у пациентов с АГ (r=0,099, p=0,004).

Согласно результатам нейропсихологических тестов, на 6 день после операции у пациентов I группы наблюдалось достоверное снижение данных MMSE- (p=0,046) и SAGE-тестов (p=0,041) в сравнении с исходными значениями. У пациентов II группы достоверной разницы по результатам всех четырех тестов не наблюдалось.

Определение только уровня АДср не позволяет полноценно оценить мозговой кровоток. Учитывая это, авторы статьи рекомендуют проведение интраоперационного мониторинга мозгового кровотока всем пациентам с АГ для предупреждения развития когнитивных дисфункций.

რეზიუმე

თავის ტვინის სისხლის ნაკადის დინამიკის თავისებურებანი კარდიოქირურგიული ჩარევების ჩატარების დროს პაციენტებში არტერიული ჰიპერტენზიით

ვ. კოლესნიკოვი, ო. ლოსკუტოვი, ა. დრუჟინა,
ს. მარუნიაკი, ბ. ტოდუროვი

პ. შუპიკის სახ. პოსტდოქტორული განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, კიევი; უკრაინის ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კოგნიტიური დისფუნქციები ყველაზე გავრცელებული პოსტოპერაციული ნევროლოგიური გართულებებია კარდიოქირურგიაში, რომლებიც ვლინდება პაციენტების 30-65% მიოკარდიუმის რევასკულარიზაციიდან პირველი თვის განმავლობაში და გამოკვლეულთა 20-40% - ოპერაციის შემდგომი ხუთი თვის განმავ-

ლობაში. ეს პრობლემა განსაკუთრებით აქტუალურია არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კორელაციის შეფასება საშუალო არტერიული წნევის მაჩვენებლებსა და სისხლის ნაკადის სინქარულ სიდიდეებს შორის ტვინის შუა არტერიის ბასეინში არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში, აორტოკორონარული შუნტირების შემდეგ, ხელოვნური სისხლის მიმოქცევის პირობებში და არტერიული ჰიპერტენზიის გავლენის განსაზღვრა პოსტოპერაციული კოგნიტიური დისფუნქციების განვითარებაზე.

კვლევაში ჩართული იყო 128 პაციენტი გულის იშემიური დაავადებით, რომლებსაც ჩაუტარდა აორტოკორონარული შუნტირება ხელოვნური სისხლის მიმოქცევის პირობებში, საშუალო ასაკი - 62,1±4,8 წელი. არტერიული ჰიპერტენზიის არსებობის ნიშნით გამოსაკვლევი პაციენტები გაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი - 83 პაციენტი არტერიული ჰიპერტენზიით (II-III სტადია), II ჯგუფი - 45 პაციენტი არტერიული ჰიპერტენზიის გარეშე. პაციენტებს ოპერაცია ჩაუტარდა სეოფლურანით ენდოტრაქეული ნარკოზის პირობებში. თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევა რეგისტრირდებოდა ტრანსკრანიალური დოპლეროგრაფიის მეთოდით. ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირებისათვის გამოიყენებულ იყო MMSE-ტესტი, FAB-ტესტი, საათების ხატვის ტესტი და SAGE-ტესტი.

სისხლის ნაკადის სინქარის შემცირება ტვინის შუა არტერიის ბასეინში პაციენტების ორივე ჯგუფში გან-

ვითარდა: ანესთეზიის ინდუქციის ეტაპზე (საწყისი მაჩვენებლის 46,7±2,5%-ით, $p=0,0139$), ჰიპოთერმიის დაწყების ეტაპზე ხელოვნური სისხლის მიმოქცევის დროს (საწყისი მაჩვენებლის 64,2±3,9%-ით, $p=0,0024$). სარწმუნო სხვაობა სისხლის ხაზოვანის სინქარის მაჩვენებლებში ხელოვნური სისხლის მიმოქცევის ლამინარული და პულსური რეჟიმების დროს არ აღინიშნა ($p=0,758$). კორელაციური ანალიზით საშუალო არტერიული წნევის მაჩვენებლებსა და სისხლის ნაკადის სინქარულ სიდიდეებს შორის ტვინის შუა არტერიის ბასეინში არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში დადგინდა დაბალი კორელაციური კავშირი ($r=0,099$, $p=0,004$).

ნეიროფსიქოლოგიური ტესტების შედეგების მიხედვით, ოპერაციიდან მეექვსე დღეს I ჯგუფის პაციენტებში აღინიშნა MMSE-ტესტის ($p=0,046$) და SAGE-ტესტის ($p=0,041$) შედეგების სარწმუნო დაქვეითება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. II ჯგუფის პაციენტებში ოთხივე ტესტის შედეგების მიხედვით სარწმუნო სხვაობა დადგენილი არ იყო.

მხოლოდ საშუალო არტერიული წნევის მაჩვენებლის განსაზღვრა არ იძლევა ტვინის სისხლის ნაკადის სრულფასოვანი შეფასების საშუალებას. ამის გათვალისწინებით, კოგნიტიური დისფუნქციების განვითარების პრევენციისათვის ავტორები რეკომენდებულად თვლიან ტვინის სისხლის ნაკადის ინტრაოპერაციული მონიტორინგის ჩატარებას არტერიული ჰიპერტენზიის მქონე ყველა პაციენტში.

MARKERS OF LUNG CANCER COMPLICATIONS

¹Syniachenko O., ²Yehudina Ye., ³Stoliarova O., ¹Suprun O., ¹Makhnova A.

¹Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Liman; ²SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"; ³National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Lung cancer (LC) ranks first place in the structure of cancer morbidity [3,6,8]. According to the Global Burden of Disease study 2020, the healthcare burden and costs attributed to LC was substantial on a global scale. Its five-year survival rate (17.8%) was much higher than that of other leading cancers [6]. LC annual mortality rate among men increases by 5-10%, and among women - by 15-20% [11,16]. The estimated new cases of lung cancer in the US for 2018 are 121,680 for men and 112,350 for women, for a total of 234,030, the equivalent of 641 lung cancers diagnosed per day [19]. Lung carcinoma is the 2nd most common cancer diagnosis by gender, behind prostate cancer for men and breast cancer for women [19]. In 2018, lung cancer accounts for 14% of new cancers in men and 13% of new cancers in women in the US [19].

The prognosis of the LC course and its complications is an urgent task of modern oncology [5]. It is essential the further improvement of laboratory prognostic criteria for LC diagnosis [12,21] and reliable markers of disease complications [24], including those that can be used to predict the side effects of radio-chemotherapy [9,13,15,17].

The purpose of the study - to evaluate the significance of separate tumor markers in the context of diagnosing and predicting complications of LC in Ukrainians.

Material and methods. Under supervision, there were 1071 patients with LC aged from 24 to 86 years (on average 59.2±0.31 years). Among these patients, there were 82.8% of men and 17.2% of women. None of the LC patients had been operated before and did not receive radio-chemotherapy before the test. The upper lobe lesion was detected in 27.0% of cases, the lower - 15.3%, the upper lower left - 18.7%, the medium upper - 25.0%, the medium lower - 1.4%, the medium - in 3.7%. The mediastinal variant of the disease was detected in 8.9% of the patients' number, and 1.2% of men were diagnosed with the Pancoast-Tobias apical tumor. The central form of LC was noted in 78.7% of the surveyed, peripheral - in 21.3%. The small-cell histological variant of the disease was found in 17.6% of cases, and non-small-cellular - in 82.5% (among which adenocarcinoma was detected in 47.1% of observations, squamous cell carcinoma - 40.5%, large-cell carcinoma - in 12.3%). The ratio of IA, IV, IIA, IIV, IIIA, IIIV and IV stages of the disease was 1:

2: 4: 11: 117: 79: 120. The index of the tumor process severity (ITS) was 2.85 ± 0.023 r.u., which was estimated by the formula:

$$\ln[T+N^2+(\Sigma M)^2],$$

where \ln is the decimal logarithm, T is the international indicator of the primary tumor type, N - international indicator of regional lymph nodes metastatic lesion, ΣM - amount of metastase zones in distant organs. The average number of metastases to the lymph nodes was 1.57 ± 0.030 r.u., and in distant organs - 1.36 ± 0.037 r.u.

Indicators of tumor markers in blood have been studied in 115 patients with LC at the age from 24 to 80 years (57.9 ± 1.09 years on average), among which 78.3% were males and 21.7% were women. The small-cell histological variant of LC was established in 16.5% of the patients' number, non-small-cellular - in 83.5%, adenocarcinoma - 40.0%, squamous cell carcinoma - 38.3%, large-cell carcinoma - 5.2%. ITS was 3.97 ± 0.056 r.u. Transforming growth factor (TGF) $\beta 1$, vascular endothelial growth factor (VEGF), osteocalcin (OC), osteopontin (OP) and fibronectin (FN) were studied in blood serum by enzyme immunoassay (PR 2100-Sanofi diagnostic pasteur reader, France). Volume viscosity of blood serum (VV) was measured using a rotational viscometer «Low-Shear-30» (Switzerland), surface viscosity (SV), elasticity (SE), tension (ST), viscosity elasticity modulus (VE) and time relaxation (TR) of blood were evaluated using a computer tensiometer «PAT2-Sinterface» (Germany). Using the «Olympus-AU640» (Japan) analyzer, blood concentrations of C-reactive protein (CRP) and $\alpha 2$ -macroglobulin ($\alpha 2$ MG) have been studied. The integral degree of tumor markers (Ξ) variance was determined by the formula:

$$\Xi = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M_1 - M_2)}{SD} \right]^2}$$

where M1 is a patient's indicator, M2 is an average indicator in healthy control subjects, SD - standard deviation of healthy control subjects' indicators. The changed values are considered $\Xi > 2$ r.u. As a control, laboratory parameters were studied in 40 practically healthy people aged 18 to 62 years.

The statistical processing of the obtained research results was carried out with computer variational, nonparametric, correlation, regression, one-and multi-factor dispersion analysis (Microsoft Excel and Statistica-Stat-Soft, USA). The average values (M), their standard errors (m) and deviation (SD), Pearson's correlation coefficient and Kendall's nonparametric, the multiple regression criteria, Brown-Forsythe and Wilcoxon-Rao dispersion tests, Student's t-distribution and McNemar's test were estimated, and the probability of statistical indicators (p) were also determined.

Results and their discussion. Metastases in the mediastinal lymph nodes were found in 67.1% of the patients' number with LC, in the bronchopulmonary - 20.5%, in the supraclavicular - 16.8%, in the cervical - 7.2%, in the bifurcation - 5, 6%, in the axillary - 2,7%, in the subclavian - 2,1%, in the abdominal - 2,0%, in the mesentery - 1,1%, in the inguinal - 1,0%, in the submandibular - 0.6%. Metastases from lungs into lungs were noted in 15.2% of the subjects, in the liver - 8.7%, in the brain - 7.5%, in the adrenal glands - 3.4%, in the kidney - 1.8% , in the pancreas - 1.6%, in the skin - 1.5%, in the heart (pericardium, right ventricular myocardium) - 1.2%, in the aorta and abdominal wall - 0.8%, in the intestine - 0,7%, in the thyroid gland - 0,6%, in eyes - 0,2%. The LC metastases to the skeleton were as follows: in the vertebral and vertebral joints - 11,1% of observations, in the ribs - 7,2%, in the iliac bone - 5,0%, in the sacrum - 4,0%, in the femur bones - in 3.6%, in the sacro-

iliac and hip joints - 3.1%, in the shoulder bones - 2.4%, in the shoulder joints - 1.8%, in the sternum and scapular - 1,2%, in the clavicle and pubic bones - 0.9%, in the tibia - 0.8%, in the skull bone - 0.4%, in the jaw and elbow joints - 0.3%, in the knee and ankle joints - respectively 0,2%.

According to the Brown-Forsythe test, the localization of LC has an impact on the development of exudative pleurisy and compression syndrome, on the tumor germination into the trachea, ribs and mediastinum. Pleurisy, tracheal lesion and compression of the upper vena cava closely related to the LC form. The pleura involvement into tumor process depends on adenocarcinoma, the compression syndrome and the tumor pericarditis - on the large-cell carcinoma, tumor germination into the ribs - on the squamous cell and small-cellular LC. The LC form (central, peripheral) affects the appearance of metastases in the mediastinal and bifurcation lymph nodes, tumor localization - metastasis innidiation in the cervical and mesenteric nodes, small cell lung cancer - in the mediastinal, supraclavicular and mesenteric lymph nodes, adenocarcinoma - in the mediastinal and inguinal. Metastases in jaw, spine, sacral bone and sacroiliac joints depend on the LC form. The histological variants of LC influence on the localization of metastatic lesions in the bones and joints, adenocarcinoma - on the formation of metastases in the spine, iliac and femur bones, squamous cell carcinoma - in the elbow joint, large cell carcinoma - in the shoulder bone, small cellular LC - in the hip joint.

The levels of TGF $\beta 1$, VEGF, CRP, $\alpha 2$ MG and FN in blood are relatively reliable prognostic factors in LC [18, 23, 26], and tumor metastasis into the bone and articular apparatus is accompanied by an increase of OP and OC in blood [2]. Neoangiogenesis (the formation of new vessels) belongs to an important pathogenetic link that supports the properties of LC [22].

Meanwhile, the expression of protein products belonging to surfactants (surface-active substances) provides physico-chemical properties of serum and processes of neoangiogenesis, along with VEGF in patients with LC [25]. There is a strong relationship between the biochemical components and the functional activity of the microenvironment of the tumor cells, which can secrete surfactants/insurfactants that affect the biochemical processes, and therefore - the surface adsorption-rheological blood properties (ST, SV, SE, VE, TR).

Changes in integral immuno-biochemical parameters ($\Xi > 2$ r.u.) were detected in 32.2% of the examined patients' number with LC. Average values of individual parameters are reflected in the table. 1, while the increase of TGF $\beta 1$, VEGF, OP, OC, CRP, FN, and $\alpha 2$ MG ($> M + SD$ healthy) in blood was found in 100.0%, 100.0%, 98.3%, 97, 4%, 99.1%, 33.9%, and 42.6% of LC cases respectively. In turn, the shift in physico-chemical rheological indicators was set at 20.9% of the LC patients' number, and the levels of VV, SE, ST and TR were significantly increased, respectively, in 100,0%, 5,2%, 18,3% i 16,5% cases.

According to the Wilcoxon-Rao multivariate dispersion analysis, the form of LC, small-cell histological variant, adenocarcinoma and large-cellular carcinoma, the tumor germination into the esophagus and the number of metastases to the lymph nodes per patient are influenced by the integral state of the tumor markers. The adsorption-rheological properties of blood are influenced by the LC localization, the presence of compression pulmonary syndrome and the number of metastases in the lymph nodes per patient and in distant organs.

Multiple regression analysis allowed to establish direct relation between the number and nature of metastases and OP, OC, CRP, FN, $\alpha 2$ MG levels. Direct correlations of TGF $\beta 1$ values

Table 1. Indicators of the tumor markers in blood of healthy people and patients with LC ($M \pm m$)

Indexes	Groups of surveyed		Group differences	
	Healthy (n=40)	sick (n=115)	t	p
TGFβ1, ng/ml	53,4±0,56	426,3±8,92	27,50	<0,001
VEGF, pg/ml	90,0±5,28	511,8±5,92	35,39	<0,001
OP, ng/ml	22,0±0,86	41,8±0,72	15,05	<0,001
OC, ng/ml	5,3±0,40	14,2±0,43	11,67	<0,001
CRP, ng/ml	1,8±0,15	8,4±0,22	18,78	<0,001
FN, mcg/ml	715,1±8,24	754,8±6,16	3,67	<0,001
α2MG, g/l	2,8±0,12	3,7±0,10	5,24	<0,001
VV, mPa·c	1,3±0,03	3,0±0,03	34,75	<0,001
SV, mN/m	15,5±0,23	15,6±0,15	0,08	0,937
SE, mN/m	42,8±0,68	44,3±0,38	2,04	0,043
ST, mN/m	42,8±0,25	43,3±0,15	1,98	0,049
TR, s	114,4±3,03	122,3±2,26	1,97	0,049
VE, mN/m	23,7±1,04	25,4±0,62	1,45	0,148

Table 2. The reliability of Pearson correlation relations and indices of adsorption-rheological properties of blood with parameters of tumor markers in patients with LC

Tumorous markers indexes	Indicators of adsorption-rheological properties of blood					
	VV	SV	SE	ST	TR	VE
TGFβ1	↑0,035	0,457	0,080	↑0,025	↑0,042	0,361
VEGF	↑0,004	↑0,030	↑0,004	↑0,001	↑0,001	↑0,031
OP	0,135	0,160	0,419	0,410	0,320	0,593
OC	0,519	0,074	0,286	0,501	0,846	0,935
CRP	↑0,002	0,273	0,061	↑0,012	0,140	0,455
FN	0,114	0,814	0,175	0,101	0,116	0,425
α2MG	0,350	0,364	0,059	↓0,042	↓0,004	0,122

↑ - probable direct correlation connection, ↓ - probable inverse correlation connection

with IST, number of metastases to lymph nodes and distant organs were revealed. There is a positive regressive dependence on the integral state of the LC clinical signs and VV index, which correlates directly with IST and the number of lymph nodes with metastases groups, and the values of TR and VE are inversely correlated with the number of metastases in remote organs.

There is no correlation between separate physico-chemical rheological characteristic and tumor markers such as OP, OC and FN (Table 2). In turn, there is a direct relationship between the level of VEGF and all parameters without exception, which, in addition to the prognostic factor of high aggression, [4,10,14], is an important component in the development of neoangiogenesis in such patients [1]. VV correlates positively with TGFβ1 and CRP, but ST and TR directly correlate with TGFβ1 and reverse with α2MG.

According to Wilcoxon-Rao analysis, the level of tumor markers variation in blood affects the integral clinical signs of LC complication. According to Brown-Forsythe analysis, the LC form, the small-cell histological variant of the disease development, the differentiation degree of the tumor process and its integral severity depend on the TGFβ1 content, the formation of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma – on VEGF concentration, a large-cell carcinoma – on α2MG, the number of metastases in the lymph nodes – on CRP and FN. As shown by the multiple regression analysis, the value of IST directly depends on the integral state of the tumor cells studied in blood, as well as the average number of metastases per a patient in remote organs.

The metastases number in the lymph nodes calculated per patient are dispersive related with VV and VE levels. In turn, the process of metastasis in bones is determined only by the parameters of blood viscose properties, and in the remote organs - only by the viscoelastic nature of serum. ITS differently directed de-

pend on VV and VE, which was demonstrated by a regression analysis, metastasis into the lymph nodes depend only on VV, into distant organs – on VE. Metastases in the bone and joint apparatus are closely directly related to the blood relaxation properties. The analysis of multiple regression indicates a direct dependence of the LC complications and the tumor process metastasis from the SV level, and the inverse relationship with VE.

Taking into account the performed statistical processing of the obtained data, the following conclusions are drawn with practical orientation: 1) the severity of the unfavorable LC course reflects blood serum values $OP > 50 \text{ ng/ml}$ and the VV parameter $> 3.5 \text{ mPa} \cdot \text{sec}$. ($> M + SD$ of patients); 2) $SV > 20 \text{ mN/m}$ is a risk factor for LC possible complications.

Conclusions.

1. There is an increase such tumor markers rates in blood of LC patients as TGFβ1, VEGF, CRP, OP, OC, α2MG, FN, VV, SE, ST and TR, which is determined by the form of the disease (central, peripheral), histological variant (small cell, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and large-cell carcinoma), the degree of differentiation, integral severity of the tumor process and with the features of metastasis.

2. The studied immuno-biochemical and physico-chemical tumor adsorption-rheological markers that correlate with each other, the nature of the primary tumor complications (exudative pleurisy, compression syndrome, obstructive atelectasis) are closely related with the studied immuno-biochemical and physico-chemical tumor adsorption-rheological markers that correlate with each other.

3. The prognostic significance of the relatively unfavorable LC course has parameters of OP and VV, and the risk factor for possible complications of the disease is a high level of SV.

REFERENCES

1. Akin Kabalak P, Çiledag A, Demir N, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and angiopoietin-2 in patients with lung cancer // *Tuberk Toraks* 2015; 63 (2): 71-7.
2. Ayan AK, Erdemci B, Orsal E, Bayraktutan Z, Akpınar E, Topcu A, Turkeli M, Seven B. Is there any correlation between levels of serum osteopontin, CEA, and FDG uptake in lung cancer patients with bone metastasis? // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015; 27 (10): 182-8.
3. Ceniceros L, Aristu J, Castanon E, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for the treatment of inoperable stage I non-small cell lung cancer patients // *Clin Transl Oncol* 2015; 55 (8): 213-9.
4. Domigan CK., Warren CM, Antanesian V, et al. Autocrine VEGF maintains endothelial survival through regulation of metabolism and autophagy // *J Cell Sci* 2015; 128 (12): 2236-48.
5. Fan X, Jia C, Yang J, et al. A microfluidic chip integrated with a high-density PDMS-based microfiltration membrane for rapid isolation and detection of circulating tumor cells // *Biosens Bioelectron* 2015; 71 (15): 380-6.
6. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. // *Lancet*. 2016; 388(10053):1545-1602.
7. Khalil AA, Hoffmann L, Moeller DS, et al. New dose constraint reduces radiation-induced fatal pneumonitis in locally advanced non-small cell lung cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy // *Acta Oncol* 2015; 22 (7): 1-7.
8. Kukulj S, Popović F, Budimir B, et al. Smoking behaviors and lung cancer epidemiology: a cohort study // *Psychiatr Danub* 2014; 26 (3): 485-9.
9. Lian C, Li H, Denoeux T, et al. MO-AB-BRA-10: Cancer therapy outcome prediction based on dempster-shafer theory and pet imaging // *Med Phys* 2015; 42 (6): 3549.
10. Lin Q, Guo L, Lin G, et al. Clinical and prognostic significance of OPN and VEGF expression in patients with non-small-cell lung cancer // *Cancer Epidemiol* 2015; 39 (4): 539-44.
11. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Tan JY. Interventions for cough in cancer // *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 19 (5): 007881.
12. Neal JW, Gainor JF, Shaw AT. Developing biomarker-specific and points in lung cancer clinical trials // *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12 (3): 135-46.
13. Oh JH, Craft JM, Townsend R. A bioinformatics approach for biomarker identification in radiation-induced lung inflammation from limited proteomics data // *J Proteome Res* 2011; 10 (3): 1406-15. doi: 10.1021/pr101226q.
14. Ostheimer C, Bache M, Güttler A, et al. Prognostic information of serial plasma osteopontin measurement in radiotherapy of non-small-cell lung cancer // *BMC Cancer* 2014; 21 (14): 858-65.
15. Pollock S, O'Brien R, Makhija K, et al. Audiovisual biofeedback breathing guidance for lung cancer patients receiving radiotherapy: a multi-institutional phase II randomised clinical trial // *BMC Cancer* 2015; 18 (15): 526-36.
16. Qu HM, Bai YN, Cheng N, et al. Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort /China, 2001-2010 // *Biomed Environ Sci* 2015; 28 (5): 364-9.
17. Shen B, Zhao K, Ma S, et al. Topotecan-loaded mesoporous silica nanoparticles for reversing multi-drug resistance by synergistic chemoradiotherapy // *Chem Asian J* 2015; 10 (2): 344-8.
18. Shiels MS, Katki HA, Hildesheim A, et al. Circulating inflammation markers, risk of lung cancer, and utility for risk stratification // *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (10): 243-9.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. // *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(1):7-30.
20. Wallerek S, Sørensen JB. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa // *Eur Respir Rev* 2015; 24 (136): 340-55.
21. Xie D, Marks R, Zhang M, et al. Nomograms predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers // *J Thorac Oncol* 2015; 10 (8): 1213-20.
22. Yamada K, Maishi N, Akiyama K, et al. CXCL12-CXCR7 axis is important for tumor endothelial cell angiogenic property // *Int J Cancer* 2015; 23 (6): 172-8.
23. Zegers CM, Rekers NH, Quaden DH, et al. Radiotherapy combined with the immunocytokine L19-IL2 provides long-lasting antitumor effects // *Clin Cancer Res* 2015; 21 (5): 1151-60.
24. Zhang H, Xia H, Zhang L, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte vs platelet-lymphocyte ratio in primary operable patients with non-small cell lung cancer // *Am J Surg* 2015; 11 (1): 150-60.
25. Zhou L, Pan Y, Xing Y, et al. Effects of Feijining Decoction on vascular endothelial growth factor protein expression and changes of T cell subsets in Lewis lung carcinoma-bearing mice // *Biomed Rep* 2015; 3 (3): 403-7.
26. Zhou T, Zhan J, Hong S, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer // *Sci. Rep.*-2015.-Vol.18, N5.-E.10481.

SUMMARY

MARKERS OF THE LUNG CANCER COMPLICATIONS

¹Syniachenko O., ²Yehudina Ye., ³Stoliarova O., ¹Suprun O., ¹Makhnova A.

¹Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Liman; ²SE "Dnepropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"; ³National Cancer Institute Kyiv, Ukraine

Lung cancer (LC) occupies the first place in the structure of cancer morbidity and its prevalence is growing every year. Prognosis of LC course and its complications is a topical task of modern oncology. Further improvement of laboratory prognostic criteria for LC diagnosis and reliable markers of complications of the disease are necessary.

Objective - to assess the significance of separate tumor markers in the context of diagnosis and prediction of LC complications.

1071 patients were examined (83% of men and 17% of women aged 24 to 86, average age - 59 years old). Central form of LC was found in 79% of the examined patients, peripheral - in 21% , small-cell histological variant of the disease was detected in 18% of cases and non-small-cell - in 82% (among which adenocarcinoma was detected in 47% of cases, squamous cell carcinoma – in 41%, large-cell carcinoma – in 12%). The ratio of IA, IB, IIA, IIB, III, III and IV stages of the disease was 1: 2: 4: 11: 117: 79: 120.

In patients with LC there are increased values of such tumor markers as transforming growth factor $\beta 1$, vascular endothelial growth factor, C-reactive protein, osteopontin, osteocalcin, $\alpha 2$ -macroglobulin, fibronectin, bulk viscosity of serum, its surface elasticity, tension and relaxation, which is determined by the form of the disease (central, peripheral), its histological variant (small-cell, adenocarcinoma, squamous cell and large-cell carcinoma), the degree of differentiation and the integrated severity of the tumor process, features of metastasis. With the studied immuno-biochemical and physico-chemical tumor adsorption-rheological markers, which correlate with each other, the nature of primary tumor complications (exudative pleurisy, compression syndrome, obstructive atelectasis) is closely related. Values of osteopontin and bulk viscosity have prognostic significance as to relatively unfavorable course of LC, and a high level of surface viscosity is a risk factor for possible complications of the disease.

Keywords: lungs, cancer, complication, tumor markers.

РЕЗЮМЕ

МАРКЕРЫ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ

¹Синяченко О.В., ²Егудина Е.Д., ³Столярова О.Ю.,
¹Супрун А.А., ¹Махнева А.В.

¹Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, Лиман; ²Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины; ³Национальный институт рака, Киев, Украина

Цель исследования - оценка значимости отдельных опухолевых маркеров в контексте диагностики и прогнозирования осложнений рака легких.

Наблюдались 1071 большой раком легкиз (РЛ), 889 (83%) мужчин и 128 (17%) женщин в возрасте 24-86 лет (в среднем, 59 лет). У 79% от числа обследованных отмечена центральная форма РЛ, у 21% – периферическая, мелкоклеточный гистологический вариант заболевания выявлен в 18% случаев, а немелкоклеточный – в 82%, из них аденокарцинома констатирована в 47% наблюдений, плоскоклеточная карцинома – в 41%, крупноклеточная карцинома – в 12%. Соотношение IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB и IV стадий заболевания составило 1:2:4:11:117:79:120.

У больных РЛ увеличиваются в крови показатели таких опухолевых маркеров, как трансформирующий фактор роста $\beta 1$, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, С-реактивный протеин, остеопонтин, остеокальцин, $\alpha 2$ -макроглобулин, фибронектин, объемная вязкость сыворотки, ее поверхностная упругость, натяжение и релаксация, что определяется формой заболевания (центральная, периферическая), гистологическим вариантом (мелкоклеточный, аденокарцинома, плоскоклеточная и крупноклеточная карцинома), степенью дифференциации и интегральной тяжести опухолевого процесса, особенностями метастазирования. С изученными иммуно-биохимическими и физико-химическими опухолевыми адсорбционно-реологическими маркерами, которые коррелируют между собой, тесно связан характер осложнений первичной опухоли (экссудативный плеврит,

компрессионный синдром, обтурационный ателектаз). Прогностическую значимость относительно неблагоприятного течения РЛ имеют показатели остеопонтина и объемной вязкости, а фактором риска возможных осложнений заболевания является высокий уровень поверхностной вязкости.

რეზიუმე

ფილტვის კიბოს მიმდინარეობის გართულებების მარკერები

¹ო. სინიაჩენკო, ²ე. ეგუდინა, ²ო. სტოლიაროვა,
¹ა. სუპრუნი, ¹ა. მახნევა

¹დონეცკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ლი-
მანი, უკრაინა; ²დნეპროპეტროვსკის სამედიცინო აკა-
დემია; ³კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ცალკეული სიმ-
სივნიური მარკერის მნიშვნელობის შეფასება ფილტ-
ვის კიბოს დიაგნოსტიკისა და გართულებების პროგ-
ნოზირების კონტექსტში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 1071 პაციენტი -
889 (83%) მამაკაცი, და 128 (17%) ქალი, 24-86 წწ. ასა-
კის, (საშუალო ასაკი – 59 წელი). გამოკვლეულ პირ-
თა 79%-ში აღინიშნა ფილტვის კიბოს ცენტრალური
ფორმა, 21%-ში - პერიფერიული. დაავადების მცირე-
უჯრედოვანი პისტოლოგიური ვარიანტი გამოვლინდა
შემთხვევათა 18%-ში, არამცირეუჯრედოვანი - 82%-ში;
მათ შორის ადენოკარცინომა კონსტანტირებულია და-
კვირვებათა 47%-ში, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა
- 41%, მსხვილუჯრედოვანი კარცინომა – 12%. და-
ავადების სტადიების (I, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB და IV)
შეფარდება შეადგინა 1:2:4:11:117:79:120.

ფილტვის კიბოთი დაავადებული პაციენტების
სისხლში იზრდება შემდეგი სიმსივნური მარკერების
მაჩვენებლები: ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი
 $\beta 1$, სისხლძარღვების ენდოთელური ზრდის ფაქტორი,
C-რეაქტიული ცილა, ოსტეოპონტინი, ოსტეოკალცინი,
 $\alpha 2$ -მაკროგლობულინი, ფიბრონექტინი, შრატის მოცუ-
ლობითი სიბლანტე, მისი ზედაპირული დრეკადობა,
დაბაბულობა და რელაქსაცია, რაც განისაზღვრება
დაავადების ფორმით (ცენტრალური, პერიფერიული),
პისტოლოგიური ვარიანტით (მცირეუჯრედოვანი, ად-
ენოკარცინომა, ბრტყელუჯრედოვანი და მსხვილუ-
ჯრედოვანი კარცინომა), სიმსივნური პროცესის დიფერ-
ენციონების ხარისხით და ინტეგრალური სიმძიმით,
მეტასტაზირების თავისებურებებით. შესწავლილ და
ერთმანეთთან კორელირებულ იმუნობიოქიმიურ და
ფიზიკურ-ქიმიურ სიმსივნურ აღსორბციულ-რეოლო-
გიურ მარკერებს მჭიდროდ უკავშირდება პირველადი
სიმსივნური გართულებების ბუნება (ექსუდაციური
პლევრიტი, კომპრესიული სინდრომი, ობტურაციული
ატელექტაზი). ფილტვის კიბოს შედარებით არახელ-
საყრელი მიმდინარეობის საპროგნოზო მნიშვნელობა
აქვს ოსტეოპონტინის და მოცულობით სიბლანტის
მაჩვენებლებს, ხოლო დაავადების შესაძლო გარ-
თულებების რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს ზედაპირული
სიბლანტის მაღალი დონე.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИИ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И АОРТО-ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА В УСЛОВИЯХ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕПЕРFUЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННОГО СИНДРОМА

¹Колотило А.Б., ¹Ифтодий А.Г., ²Венгер И.К., ²Костив С.Я., ²Герасимюк Н.И.

¹Государственное высшее учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы; ² Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Особенностью атеросклеротического процесса, как системного заболевания, является его мультифокальное окклюзионно-стенотическое поражение артериального русла [6]. Поражая несколько сосудистых бассейнов, атеросклеротичный процесс формирует характерную клиническую картину ишемических проявлений различных органов и систем – от явной манифестации в одной системе до асимптомного, латентного протекания в другой [7]. Наиболее частой локализацией атеросклеротического поражения являются терминальный сегмент аорты и магистральные артерии нижних конечностей, коронарные артерии, ветви дуги аорты [4]. Патогенетическая обоснованность и клиническая эффективность хирургического лечения гемодинамически значимых поражений магистральных артерий нижних конечностей, брахиоцефальных и коронарных артерий доказана в ряде исследований [1,5]. Придерживаются двух хирургических тактик при реваскуляризационных оперативных вмешательствах - одномоментная и поэтапная [2]. Однако остаются нерешенными вопросы хирургической тактики, выбора объема и зоны первичной реваскуляризации у пациентов с сочетанной окклюзией экстракраниальных артерий и аорто-подвздошно-бедренного артериального русла в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома [3].

Целью исследования явилось повысить безопасность реваскуляризации при сочетанной атеросклеротической окклюзии экстракраниальных артерий, терминального отдела аорты и магистральных артерий нижних конечностей в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома.

Материал и методы. Проведено обследование и хирургическое лечение 87 пациентов с ассоциированным поражением экстракраниальных артерий и аорто-подвздошно-бедренного сегмента. Возраст больных - 53-72 года, все мужского пола.

У 64 пациентов диагностированы различные варианты атеросклеротической окклюзии аорто-бедренного сегмента, у 44 из них установлен стенотически-окклюзионный процесс бедро-подколенного сегмента. Проблемная нижняя конечность при окклюзии аорто-бедренного сегмента характеризовалась III ст. хронической артериальной недостаточности (ХАН), контралатеральная – IIА, IIБ ст. ХАН (классификация R. Fontaine с учетом критериев Европейской рабочей группы, 1992). У 23 пациентов диагностированы различные варианты атеросклеротической окклюзии подвздошного артериального русла, в 11 из них установлен стенотически-окклюзионный процесс бедро-подколенного сегмента. Нижняя конечность с окклюзией подвздошного артериального русла характеризовалась III ст. ХАН, контралатеральная нижняя конечность – IIА ст. ХАН.

У 31 (35,6%) пациента диагностирован окклюзионно-стенотический процесс экстракраниальных артерий. Распространенный окклюзионно-стенотический процесс

брахиоцефального ствола (БЦС), бифуркации общей сонной артерии (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА) диагностирован в 5 случаях. У одного пациента стеноз бифуркации ОСА сочетался с окклюзией подключичной артерии (ПКА). Изолированное поражение ВСА диагностировано у 25 пациентов. У 17 из них оно сочеталось со стенотическим процессом контралатеральной ВСА на уровне 25-34%. Согласно приведенным результатам исследования, компенсированная стадия недостаточности мозгового кровообращения установлена у 6 (19,4%) пациентов, стадия относительной компенсации выявлена у 25 (80,6%) больных. Компенсированная стадия недостаточности мозгового кровообращения характеризовалась бессимптомным течением или начальными ее проявлениями. Стадия относительной компенсации преходящими нарушениями проявилась в 6 (19,4%) случаях, дисциркуляторной энцефалопатией - в 14 (45,2%), транзиторной ишемической атакой (до двух эпизодов) - в 5 (16,1%) случаях.

Для диагностики изменений гемодинамики в экстракраниальных артериях применена ультразвуковая система «Ultramark-9» (США) и «Doptek» (Англия), для диагностики изменений гемодинамики аорты и магистральных артерий нижних конечностей - ультразвуковая система SiemensAcuson S2000 (Германия). Для изучения структурно-гемодинамической характеристики аорты и магистральных артерий нижних конечностей использовали рентгеноконтрастную цифровую ангиографию.

Комплекс биохимических анализов и специальных методов исследования включал определение показателей системного воспалительного ответа иммунотурбометрическим методом с использованием набора фирмы «Cormay» (Польша) на многофункциональном биохимическом анализаторе «CobasFara» (Австрия), интерлейкинов, который определяли иммуноферментным методом набором реагентов «ProConIL-6» и «ProCon TNF-b» (Россия), активности протеиназ-ингибиторной системы - энзиматическим методом Кубышкина А.В. и соавт. [цит. по 3], активности составляющих прооксидантно-антиоксидантной системы - спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «Biomat 5» (Великобритания), фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и их оксидантной способности - цитофлюорометрическим методом на проточном цитометре FSCS Calibur (Becton Dickinson, USA), концентрации P-селектина, E-селектина, тканевого активатора плазминогена (t-PA), молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 типа (sVCA M-1) - иммуноферментным методом, набором фирмы «BenderMedSystems» (Австрия), концентрации эндотелина-1 - иммуноферментным методом, набором фирмы «Biomedica» (Канада), уровня метаболитов оксида азота (NO), фактора роста эндотелия сосудов (VTGF) - иммуноферментным методом, анализатором KNGO111- VTGF.

Информацию о состоянии капиллярного кровотока и

артерио-веноулярного шунтирования крови определяли методом лазерной доплеровской флоурометрии аппаратом ЛАКК («ЛАЗМА», Россия).

Система предоперационной подготовки пациентов с риском развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома состояла из следующих этапов: ликвидация вазоконстрикции путем проведения пролонгированной эпидуральной анестезии и инфузии препаратов простагландина Е, снижение нейтрофильной активности и уровня системного воспалительного ответа посредством проведения одного-двух сеансов лейкофереза, повышения сопротивляемости эндотелия путем назначения бета-блокатора, престариум и L-аргинина; назначение солевого гиперосмотического гипертонического декстрана для нормализации микросудистой проницаемости, повышение активности прооксидантно-антиоксидантного равновесия достигали путем назначения альфа-токоферола и внутривенным введением препаратов кварцетина; для достижения антиишемического эффекта назначали внутривенное введение растворов гидроэтилкромала.

Результаты и их обсуждение. Решение об очередности восстановительных операций на брахиоцефальных артериях и аорто-подвздошно-бедренном сегменте принимается в результате определения локализации окклюзионного процесса в артериальных бассейнах, их гемодинамической характеристики, толерантности головного мозга к ишемии и ее степени. Однако проведение реваскуляризации только аорто-подвздошно-бедренной зоны у пациентов с одновременным окклюзионно-стенотическим поражением экстракраниальных артерий может привести к значительным нарушениям мозгового кровотока [2]. Учитывая вышесказанное, при окклюзионно-стенотическом поражении экстракраниальных артерий и аорто/подвздошно-бедренного сегмента в условиях хронической критической ишемии и риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома возникает необходимость одновременного проведения восстановительного оперативного вмешательства в обеих артериальных бассейнах.

У 25 пациентов проведено одномоментное хирургическое вмешательство на экстракраниальных артериях и аорто-подвздошно-бедренном сегменте. На первом этапе осуществляли каротидную эндактерэктомия, на втором этапе – реваскуляризацию аорто-подвздошно-бедренной зоны.

При распространенном окклюзионно-стенотическом поражении БЦС и бифуркации ОСА в сочетании со стенотическим процессом контралатеральной ВСА в стадии относительной компенсации мозгового кровообращения 6 пациентам, в первую очередь, проведено оперативное вмешательство на сосудах шеи. Реваскуляризация аорто-подвздошно-бедренной зоны осуществлена на 6-8 сутки после восстановительного вмешательства на экстракраниальных артериях.

Всем пациентам проведено аорто-бифеморальное (n=64) и одностороннее подвздошно-бедренное (n=16) аллошунтирование. У 7 пациентов с односторонней окклюзией подвздошно-бедренного сегмента диагностирован стенотический атеросклеротический процесс контралатерального подвздошного сегмента - 63 (81%). При этом пиковая систолическая скорость на общей подвздошной артерии находилась на уровне 180-200 см/с. Указанное обстоятельство явилось показанием для проведения аорто-бифеморального аллошунтирования в 7 случаях.

При аорто-бифеморальном аллошунтировании кровотоков в браншах восстанавливали поочередно. В первую очередь восстанавливали кровотоки в бранше непроблемной нижней конечности. Во вторую очередь – кровотоки в бранше нижней конечности, которая могла быть причиной развития реперфузионно-реоксигенационных осложнений. Деклипирование бранши проводилось в 2-3 приема на 3-5 с. с интервалом в 15-25 с. Указанная последовательность восстановления кровотока в браншах аллопротеза - постепенное направление кровотока в бранши аллопротеза проблемной нижней конечности, позволяет снизить силу ударной волны кровотока по артериальному руслу.

У 25 (45,4 %) пациентов из 55, у которых окклюзионный процесс аорто-подвздошно-бедренного сегмента сочетался с подколенно-дистальной окклюзией, на третьи сутки после операции при ультразвуковом исследовании пиковая систолическая скорость (ПСС) и индекс резистентности (ИР) на уровне глубокой артерии бедра (ГАС) достигали уровня 23,2-1,5 см/с и 0,41-0,29 у.о., соответственно, а ПСС и ИР на уровне тибіоперинеального ствола - в пределах 17,1-3,1 см/с и 0,39-0,11 у.о., соответственно. Полученные показатели были ниже, соответственно, в 1,9 ($p < 0,05$) и 1,5 ($p < 0,05$) раза таковых, которые получены в первые сутки послеоперационного периода, что происходит в результате блокирования окклюзионным процессом бедро-подколенного сегмента анастомозов ГАС с нисходящей артерией колена, подколенной артерией и артериями голени. Указанные обстоятельства являются показанием к проведению бедро-дистальной реконструкции, что осуществлено у 25 пациентов на третьи сутки после проведения восстановительной операции на аорто-подвздошно-бедренной зоне.

Отсроченная реваскуляризация бедренно-дистального артериального русла имеет положительный характер: кроме восстановления полноценного кровоснабжения дистальных отделов нижней конечности, предотвращает внезапный кислородный удар периферийного артериального русла. Прослежено состояние микроциркуляторного русла у пациентов трех групп: в I группе (n=26) с одномоментным аорто-бифеморальным аллошунтированием (n=19) и односторонним аорто-подвздошно-бедренным аллошунтированием (n=7) при отсутствии бедренно-дистального блока; во II группе (n=13) - только с аорто-бифеморальным аллошунтированием (АБАШ) при бедро-дистальной окклюзии; в III группе (n=25) - с аорто-бифеморальным аллошунтированием и отсроченной бедренно-дистальной реконструкцией артериального русла нижней конечности.

Анализ результатов исследования состояния микроциркуляторного русла спустя 48-72 ч после реваскуляризации нижних конечностей у пациентов трех групп выявил существенное улучшение его функционального состояния в сравнении с дооперационным периодом (таблица). Следует отметить разницу в уровне функционального состояния микроциркуляторного русла после применения различного объема реваскуляризации артериального русла нижней конечности. При выполнении отсроченной бедренно-дистальной аутовенозной реваскуляризации, спустя 72 ч. после проведения аорто-подвздошно-бедренного аллошунтирования, установлены лучшие показатели функционального состояния микроциркуляторного русла. В указанной группе пациентов уровень перфузии тканей (ПТ), концентрация эритроцитов (КЭ), скорости капиллярного кровотока (СКК) были выше в 1,5 ($p < 0,05$), 1,4 ($p < 0,05$) и 1,2 раза, соответственно, показателей дооперационного периода, что происходи-

Таблица. Состояние микроциркуляторного русла и тканевой оксигенации у пациентов с риском развития реперфузионно-реоксигенационных осложнений

Показатели	До операции	Аорто-бифemorальное аллошунтирование в условиях отсутствия окклюзии бедренно-подколенного сегмента	Аорто-бифemorальное аллошунтирование в условиях окклюзии бедренно-подколенного сегмента	Аорто-бифemorальное аллошунтирование, отсроченная бедренно-дистальная реваскуляризация
ПТ, ПЕ	24,32±4,25	28,71±4,65	34,76±4,49*	38,48±4,45*
КЭ, ус.ед.	18,86±5,31	22,61±5,72	23,34±5,44	26,63±5,74
СКК, см/с	1,20± 0,07	1,23±0,07	1,36±0,09*	1,45±0,13*
КПД, мм.рт.ст.	34,41±4,31	32,99±4,31	30,27±4,41	29,69±4,51
ИСМР	1,51±0,09	1,42±0,09	1,32±0,07*	1,29±0,10*
Тс рО ₂ , мм.рт.ст.	2,75±0,19	3,58±0,19*	4,09±0,23*	5,04±0,27*

примечание: * - достоверная разница между показателями до операции и показателями после реваскуляризации нижних конечностей

ло за счет снижения кожного перфузионного давления (КПД), индекса сопротивления микроциркуляторного русла (ИСМР), в конечном результате способствующего достижению тканевой оксигенации (Тс рО₂) на уровне 5,04±0,37 мм.

У пациентов, которым выполнено только аорто-подвздошно-бедренное аллошунтирование при отсутствии бедро-подколенного блока, тканевая оксигенация достигала уровня (3,58±0,19) мм. Полученный уровень тканевой оксигенации был в 1,3 (p<0,05) раза выше показателя дооперационного периода и ниже в 1,4 (p<0,05) раза уровня тканевой оксигенации у пациентов с отсроченной бедро-дистальной аутовенозной реваскуляризацией.

Анализ результатов реваскуляризации сочетанной окклюзии экстракраниальных артерий и аорто-подвздошно-бедренного русла в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома показал, что патофизиологически обособленная предоперационная подготовка, включающая средства и методы, способствующие ликвидации вазоконстрикции, снижению нейтрофильной активности и уровня системного воспалительного ответа, повышению сопротивляемости эндотелия, нормализации микрососудистой проницаемости, повышению активности прооксидантно-антиоксидантного равновесия, усилению антиишемического эффекта лечения, что позволило избежать развитие углубления ишемии нижней конечности, выраженной почечной недостаточности и других грозных реперфузионных осложнений.

При ассоциированном окклюзионно-стенозическом поражении экстракраниальных артерий и аорто-подвздошно-бедренного сегмента в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационных осложнений восстановительные оперативные вмешательства осуществлялись одномоментно: первый этап – реваскуляризация экстракраниальных артерий, второй – оперативное вмешательство на аорто-подвздошно-бедренном сосудистом русле. При проведении оперативного вмешательства на аорто-подвздошно-бедренном сегменте выполняли все манипуляции, снижающие силу ударной волны на периферическое артериальное русло; реваскуляризацию аорто-подвздошно-бедренного сегмента осуществляли только путем аорто-подвздошно-бифemorального аллошунтирования; при недостаточной функциональной способности глубокой артерии бедра проводили отсроченное бедренно-дистальное аутовенозное шунтирование.

Анализ течения периоперационного периода у пациентов выявил 16 (18,6%) случаев реперфузионного синдрома, из них 8 - у больных, которым был восстановлен кровоток по артериальному руслу скомпрометированной нижней конечности, т.е. аорто-подвздошно-бедренное аллошунтирование проведено при отсутствии окклюзионно-стенозического блока бедренно-дистального артериального русла.

Наиболее часто выявлены осложнения в виде нарушения ритма и проводимости сердечной мышцы – 8 (50,0%) случаев. Одним из проявлений реперфузионного синдрома является поражение почек. Переходящая почечная недостаточность (креатинин > 0,13 ммоль/л) диагностирована у 6 (37,5%) пациентов. У 2 (23,3%) пациентов в раннем дооперационном периоде диагностирован интерстициальный отек легких, который требовал проведения интенсивных мероприятий.

Выводы. Системная комплексная профилактика и лечение пациентов с риском развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома, одновременные восстановительные оперативные вмешательства на экстракраниальных артериях и аорто-подвздошно-бедренной зоне, проведение интраоперационных мероприятий по снижению силы ударной волны кровяного потока в периферическое артериальное русло, осуществление этапной реваскуляризации аорто-подвздошно-бедренно-подколенного артериального русла: выполнение аорто-подвздошно-бифemorального аллошунтирования; вторым этапом, спустя 48-72 ч, отсроченное бедро-дистальное аутовенозное шунтирование позволяют избежать развитие углубления ишемии нижней конечности, выраженной почечной недостаточности и грозные реперфузионные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности хирургической тактики при многоуровневых окклюзионно-стенозических поражениях бедренно-берцового артериальных сегментов / П. И. Никульников, А. Н. Бычай, А. В. Ратушнюк, А. В. Ликсунов // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3. – С. 148–151.
2. Колотило О.Б. Реваскуляризація нижніх кінцівок в умовах високого ризику розвитку реперфузійних ускладнень / О.Б. Колотило, І.К. Венгер, С.Я. Костів, І.М. Козловська// Клінічна хірургія. – 2018. – № 5. – С. 33 – 35.
3. Никульников П.И. Тактика лечения мультифокального атеросклероза. /П.И. Никульников, А.В. Ратушнюк,

- С.Н.Фуркало, А.А. Гуч. //Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2012. – Том 9, випуск 1, – С.318 – 321.
4. Черняк В.А. Хірургічне лікування критичної ішемії нижніх кінцівок/В.А. Черняк//Серце і судини. – 2013. – №1. – С. 54 - 63.
5. Huang TL, Hsu HC, Chen HC, Lin HC, Chien CY, Fang FM, Huang CC, Chang HW, Chang WN, Huang CR, et al. Long-term effects on carotid intima-media thickness after radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013; 8:261.
6. Hallett J.V. Selection and preparation of high-risk patients for repair of abdominal aortic aneurysm/ J.V. Hallett, T.C. Bower, K.J. Cherry //Mayo Clin. – 2004. – Vol. 69. № 8. – p. 763-768.
7. Chapter IV: treatment of critical limb ischaemia / Setacci C., de Donato G., Teraa M. [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* – 2011. –T. 42 (Suppl. 2). – С. 43–59.

SUMMARY

REVASCULARIZATION OF COMBINED OCCLUSION OF EXTRACRANIAL ARTERIES AND AORTO-ILEUM-FEMORAL ARTERIAL ROUTE IN CONDITIONS OF RISK OF DEVELOPMENT OF REPERFUSION-REOXYGENATION SYNDROME

¹Kolotylo A., ¹Iftodiy A., ²Venher I., ²Kostiv S.,
²Herasymiuk N.

¹SHEE “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi;
²SHEE “Ternopil I. Horbachevskiy State Medical University of Ministry of Healthcare of Ukraine”, Ukraine

Objective - to increase the safety of revascularization in combined atherosclerotic occlusion of extracranial arteries, terminal aorta and the main arteries of the lower extremities in conditions of risk of reperfusion-reoxygenation syndrome.

87 patients with associated lesion of extracranial arteries and aorto-ileum-femoral segment were examined and treated surgically.

In 64 patients various variants of atherosclerotic occlusion of the aorto-femoral segment were diagnosed, in 44 of which a stenotic occlusal process of the femur-popliteal segment was established. In 31 (35.6%) patients, the occlusive-stenotic process of extracranial arteries was diagnosed.

In order to prevent and treat patients with a risk of developing reperfusion-reoxygenation syndrome, preoperative preparation consisted of: elimination of vasoconstriction, reduction of neutrophil activity and level of systemic inflammatory response, increase of endothelium resistance, normalization of microvascular permeability, increase in pro-oxidant-antioxidant equilibrium activity.

In 25 patients, one-stage surgery was performed on the extracranial arteries and the aorta-ileum-femoral segment. At the first stage carotid endarterectomy was performed. At the second stage – the revascularization of the aorta-ileum-femoral zone.

All patients underwent aorto-bifemoral (64 observations) and one-sided ileo-femoral (16 cases) aortocut. On the third day after the aortic / ileum-femoral reconstruction surgery 25 patients underwent a hip-distal reconstruction.

Systemic complex prophylaxis and terminal treatment of pa-

tients at risk of developing reperfusion-reoxygenation syndrome can prevent the development of deepening of ischemia of the lower extremity, renal failure and other severe reperfusion complications.

Keywords: Obliterating atherosclerosis, arterial reconstruction, reperfusion-reoxygenation complications.

РЕЗЮМЕ

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИИ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И АОРТО-ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА В УСЛОВИЯХ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕПЕРFUЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННОГО СИНДРОМА

¹Колотило А.Б., ¹Ифтодий А.Г., ²Венгер И.К.,
²Костив С.Я., ²Герасымюк Н.И.

¹Государственное высшее учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы; ²Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Целью исследования явилось повысить безопасность реvascularизации при сочетанной атеросклеротической окклюзии экстракраниальных артерий, терминального отдела аорты и магистральных артерий нижних конечностей в условиях риска развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома.

Обследованию и хирургическому лечению подвергнуто 87 пациентов с ассоциированным поражением экстракраниальных артерий и аорто-подвздошно-бедренного сегмента.

У 64 пациентов диагностированы различные варианты атеросклеротической окклюзии аорто-бедренного сегмента, у 44 установлен стенотически-окклюзионный процесс бедро-подколенного сегмента, у 31 (35,6%) - окклюзионно-стенотический процесс экстракраниальных артерий.

С целью профилактики и лечения пациентов с риском развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома предоперационная подготовка состояла из ликвидации вазоконстрикции, снижения нейтрофильной активности и уровня системного воспалительного ответа, повышения сопротивляемости эндотелия, нормализации микрососудистой проницаемости, повышения активности прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

У 25 пациентов проведено одномоментное хирургическое вмешательство на экстракраниальных артериях и аорто-подвздошно-бедренном сегменте. На первом этапе осуществляли каротидную эндартерэктомию. На втором этапе – реvascularизацию аорто-подвздошно-бедренной зоны.

Всем пациентам провели аорто-бифеморальное (n=64) и одностороннее подвздошно-бедренное аллошунтирование (n=16). У 25 пациентов на третьи сутки после проведения восстановительной операции на аорто-подвздошно-бедренной зоне выполнили бедро-дистальную реконструкцию.

Системная комплексная профилактика и этапное лечение пациентов с риском развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома позволяют предотвратить развитие углубления ишемии нижней конечности, почечной недостаточности и других грозных реперфузионных осложнений.

რეზიუმე

ექსტრაკრანიული არტერიების და აორტა-თეძოს-ბარდაყის არტერიული კალაპოტის შერწყმული ოკლუზიის რევასკულარიზაცია რეპერფუზიულ-რეოქსიგენაციური სინდრომის განვითარების რისკის პირობებში

¹ა. კოლოტილო, ¹ა. ივტოლი, ²ი. ვენგერი, ²ს. კოსტივი, ²ნ. გერასიმიუკი

¹ბუკოინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი; ²ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ექსტრაკრანიული არტერიების, აორტის ტერმინალური განყოფილების და ქვედა კიდურების მაგისტრალური სისხლძარღვების შერწყმული ათეროსკლეროზული ოკლუზიის რევასკულარიზაციის უსაფრთხოების გაზრდა რეპერფუზიულ-რეოქსიგენაციური სინდრომის განვითარების რისკის პირობებში.

გამოკვლეულია და ქირურგიული მკურნალობა ჩაუტარდა 87 პაციენტს ექსტრაკრანიული არტერიების და აორტა-თეძოს-ბარდაყის არტერიის სეგმენტის ასოცირებული დაზიანებით.

64 პაციენტს დაუდგინდა აორტა-ბარდაყის არტერიის სეგმენტის ათეროსკლეროზული ოკლუზიის სხვადასხვა ვარიანტი, 44-ს - ბარდაყ-მუხლქვეშა სეგმენტის სტენოზურ-ოკლუზიური პროცესი, 31-ს (35,6%)

კი - ექსტრაკრანიული არტერიების ოკლუზიურ-სტენოზური პროცესი. რეპერფუზიულ-რეოქსიგენაციური სინდრომის განვითარების რისკის მქონე პაციენტების ოპერაციამდელი მომზადება, მათი პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით, მდგომარეობდა ვაზოკონსტრიქციის ლიკვიდაციაში, ნეიტროფილური აქტივობისა და სისტემური ანთებითი პასუხის შემცირებაში, ენდოთელიუმის წინაღობის გაზრდაში, მიკროსისხლძარღვთა განვლადობის ნორმალიზებასა და პროქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური წონასწორობის აქტივობის გაზრდაში.

25 პაციენტს ჩაუტარდა ერთმომენტიანი ქირურგიული ჩარევა ექსტრაკრანიულ არტერიებსა და აორტა-თეძოს-ბარდაყის არტერიის სეგმენტზე. პირველ ეტაპზე ჩატარდა კაროტიდული ენდარტერექტომია, მეორე ეტაპზე კი - აორტა-თეძოს-ბარდაყის არტერიის ზონის რევასკულარიზაცია.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა აორტულ-ბიფემორული (n=64) და ერთმხრივი თეძო-ბარდაყის არტერიის ალოშუნტირება (n=16). 25 პაციენტს აორტა-თეძოს-ბარდაყის ზონაში აღდგენითი ოპერაციიდან მესამე დღეს ჩაუტარდა ბარდაყ-დისტალური რეკონსტრუქცია.

რეპერფუზიულ-რეოქსიგენაციური სინდრომის განვითარების რისკის მქონე პაციენტების სისტემური კომპლექსური პროფილაქტიკა და ეტაპობრივი მკურნალობა იძლევა ქვედა კიდურების იშემიის გაღრმავების, თირკმლის უკმარისობის და სხვა საშიში რეპერფუზიული გართულებების თავიდან აცილების საშუალებას.

THE SERUM LEVELS OF ANTI-MULLERIAN HORMONE BEFORE AND AFTER ENUCLEATION OF THE ENDOMETRIOID CYST

Grigalashvili N.

Antel Hospital, Tbilisi; New Hospitals, Tbilisi, Georgia

The current study aims at the extension of the research data on the influence of endometrioid cyst enucleation on the ovarian reserve in women, suffering infertility.

About 10–15% of couples experience difficulties to conceive or to conceive the number of children they want [8]. Ovarian endometrioma - a benign, estrogen-dependent cyst [3] is among the leading causes of women infertility. Ovarian endometrioma affects about 44% of women in the fertile age, diagnosed as having endometriosis. Endometrioma mainly characterizes the case of the severe endometriosis [1,5,8,12,23].

In 90% of clinical cases endometrioma appears as a cyst, containing thick, old blood that appears as a brown fluid. Endometrioid cyst contains cellular damage mediating enzymes, inflammatory substances, reactive oxygen and iron. In contrast to other benign cysts, endometrioma causes serious oxidative stress in the healthy ovarian cortex and inhibits the angiogenesis in the ovary. As a result, oogenesis is deeply affected and women with ovarian endometrioma suffer from infertility. Endometrioma has negative influence on the development of oocytes and fertilization as well as on the outcome of the pregnancy, mainly due to implantation problems [15,26].

The pathogenesis of ovarian endometrioma is ascribed to the invagination of ovarian cortex secondary to bleeding of a superficial implant; invagination of ovarian cortex secondary to metaplasia of the epithelial tissue in cortical inclusion cysts; and endometriotic transformation of functional cysts [8]. On the one hand, leading symptoms of endometrioma such as infertility, pain and the risk of transformation of the benign endometrioid cyst into the malignant tissue [11] severely affects the quality of life of endometrioma sufferers. On the other hand, the treatment of endometrioma is problematic, because it is still questionable which methodological approach is most beneficial for the patient.

Laparoscopic surgical intervention is considered a Golden Standard in the treatment of endometrioma. However, some authors express concern about the negative influence of laparoscopic surgery on the fertility of patients. In particular, authors report on the reduction of the ovarian reserve after laparoscopic surgery. Ovarian reserve is defined as a number of oocyte-producing follicles in the ovary. Reduction of the oocyte-producing follicles directly affects the fertility of surgical patients [19].

Assessment of the level of the serum anti-Mullerian hormone [AMH] is an effective method for the evaluation of the ovar-

ian reserve in the healthy women, as well as in endometrioma sufferers undergoing surgical intervention for the treatment of infertility. AMH is the transforming growth factor of the β family. It is produced by the granulosa cells of the ovarian antral follicles and the reduction of the ovarian follicular tissue alters the level of this hormone in the serum [17]. AMH amount in the serum is not altered by the menstrual cycle and, at the same time, it is not affected by oral contraception and gonadotropin agonists [24]. The level of the serum AMH may be measured before and after laparoscopic surgery on the ovary to learn if surgical intervention reduces the ovarian reserve.

Some studies report on the decrease in the serum level of AMH after laparoscopic ovarian surgery as compared to the preoperative level [2,4,7,9,14,17,18,20], while in other studies the decrease in the serum level of the AMH is found in the first weeks or months after surgical intervention, while after some period, the amount of the AMH starts to increase and may rise up to the preoperative level [4,27,28]. At the same time, there are some limitations of using the serum AMH level as an indicator of the ovarian reserve in surgical patients. On the one hand, The serum AMH level declines naturally with the age and the average rate of the loss of AMH per year is 1.09 at the age of 30, and 3.06 at the age of 40 [21]. On the other hand, patients in the laparotomy studies differ markedly in age. For example the age range of laparotomy patients in the recent studies was 18-38 years [17] and 20-35 [18] and 20 to 42 in the other two studies [22,27]. However, authors did not discuss this difference as a study variable with respect to the natural decline in the serum AMH level. Therefore, natural age-related decline in the serum AMH level may alter the results obtained in the laparotomy patients.

Evidently, there is a controversy concerning the changes in the serum level of AMH after ovarian surgery is still questionable and therefore, Further study of this issue with respect to the management of the fertility of endometrioma sufferers is very important.

Material and methods. The total of 21 women were engaged in the study. Patients were admitted to the Amtel Hospital in

2015-2017. All study participants signed the informed consent and the Ethical Committee of the Amtel Hospital approved the methodological approach used in the current study. The symptoms at the moment of admission were such as the pain in the pelvic cavity, pain during sexual contact and primary infertility. Patients had normal menstrual cycle. All patients used analgesics for the pain relief, however they never referred to the specialist before the admission to our hospital. Differential diagnosis was put on the bases of clinical symptomatology as well as transvaginal ultrasound and laparoscopy. Patients were diagnosed as having endometrioma with unilateral location of the endometrioid cyst in the left ovary (14 patients) and in the right ovary (7 patients). the cyst size was 3-4 cm. All patients underwent surgical laparoscopic enucleation of the endometrioid cyst. Morphological analysis of the surgically removed tissue confirmed the diagnosis of endometriosis. Hemostasis after the enucleation was achieved by bipolar coagulation, using electric power of 40 W.

The serum AMH level was measured on the day before the surgical intervention. All patients were followed up postoperatively during one year. The serum AMH level was measured one month after laparoscopic intervention. Venous blood samples were obtained from the study group. Serum AMH levels were measured by The Mini-VIDAS Fertility panel, that includes automated hormone tests for the quantitative measurement of hormones, related to the reproductive system and anti-Müllerian hormone among them. SPSS software version 20 for windows was used for data statistical analyses. The serum AMH levels were compared between each sampling point (preoperatively and 1 month postoperatively) using paired samples T-test. The spontaneous pregnancy rate throughout the one year of the follow-up was calculated as well.

Results and their discussion. Preoperative range of the serum AMH level was 2.0-5.6 ng/ml. After the enucleation of the endometrioid cyst the range of the serum AMH level was 2.2-5.6 ng/ml. (Table 2). Increase in the postoperative level of the serum AMH was found in 10 patients out of the 21 (47.6%). In 4 pa-

Table 1. The distribution of the patients by their age

The age [yrs./months] at the moment of surgical intervention	32	32/3	32/4
The number of the patients	5	15	1
Mean age yrs./months	32/3.2		

Table 2. The serum AMH level (ng/ml) before and after enucleation of the endometrioid cyst

	Before operation	After operation
Lower quartile	2.65	2.9
Median	4.0	4.0
Upper quartile	4.3	4.3

The results of the data statistical analysis are represented in the Table 3.

Table 3. T-Test results

Paired Sample Statistics

Pair 1		Mean	N	Std. Dev.	Std. error	Paired sample correlation	Sign.
Pair 1	A	2.7143	21	2.45240	.53515	.533	0.13
	B	3.1905	21	2.33707	.50999		

Paired Samples Test with 95% confidence interval of the difference

	Mean	Std.Dev.	St. error mean	lower	upper	t	df	Sig. 2-tailed
Pair 1 A & B	-47619	2.31558	.50530	-1.53023	.57785	-942	20	.357

Table 4. The rate of pregnancy in one year after surgical intervention

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+

note: Upper line-patients, lower line- incidence of pregnancy, marked as +

tients (19%) the serum level of the AMH was found decreased. The mean value of the serum level of AMH before and after surgical intervention was 3.65 and 3.75 respectively. The difference between the mean values was 0.10. No change in the AMH postoperative level was found in 7 patients (33.4%). Table 4 demonstrates the rate of pregnancy in patients under observation

The pregnancy was registered in 8 patients (38.10%) out of the total of 21. Among them, patients 5, 9, 13 and 20 as they are numbered in the Tables 2,3 and Chart 1, displayed the increase in the postoperative serum level of the AMH, no postoperative change was found in the patients 8, 10 and 20 and, there was postoperative decline in the serum AMH level in patient 17.

Statistical analysis does not confirm significant change in the serum level of the AMH after laparoscopic enucleation of the endometrial cyst. In contrary to some reports [2,4,7,9,14,17,18,20], we do not confirm the decline of the AMH level after one month of the cystectomy. In the current study, the age range was 32 – 32.4 yrs., while in other studies the difference in the age of study participants is 15 yrs. [18] and even more [17,21,27]. Taking into account the natural decline of the AMH with age [21] we suggest that the controversy between the results of the current and other reports is related to the difference in the age of patients, recruited in these studies.

The data obtained do not confirm the increase in the value of AMH as well. At the same time, the data obtained confirm the suggestion, that ovarian cystectomy promotes spontaneous pregnancy. The rate of spontaneous pregnancy is reported to vary from 16 to 67% [13,15,16]. Since the patients in the current study addressed clinic for the reason of infertility, the 38.10 % incidence of the postoperative spontaneous pregnancy should be ascribed to the positive influence of ovarian cystectomy on patients' fertility. Presumably, ovarian reserve increases after enucleation of the endometroid cyst and this process takes time longer than one month.

We fully realize, that the use of different methods, such as DSL and Immunotech-Beckman, for the assessment of the serum AMH level, lead to the different quantitative results with respect to the amount of AMH detected in the serum. However, during the interpretation of the data obtained, we rely on the comparison of pre-operative and postoperative measurements and we hope, that it reflects the effect of surgical intervention on the ovarian reserve.

Conclusion. In sum, the data obtained speak in favor of the suggestion, that ovarian cystectomy does not cause the reduction of ovarian reserve and in contrary, promotes the physiological process of oogenesis.

REFERENCES

1. Al Kudmani B., Itay G., , Danielle B., Joveriyah S., Khaled Z., Clifford L., Prati Sh. In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between Surgery and In Vitro Fertilization.// *Minimally Invasive Gynecology*.2018. 25 [1]: 99-104
2. Biacchiardi C.P., Piane L.D, Camanni M., Deltetto F., Delpiano E.M., Marchino G.L. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve if performed by experienced surgeons. // *Reprod Biomed Online*. 2011; 23:740–746.

3. Carnahan M., Fedor J., Agarwal A., Gupta S. Ovarian endometrioma:Guidlines for selection of cases for surgical treatment or expectant management.// *Expert Rev. Obstet. Gynecol*.2013; 8[1]: 29–55.
4. Chang H.J., Han S.H., Lee J.R., Jee B.C., Lee B., Suh C.S., Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: Serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. // *Fertil Steril*. 2010; 94:343–349.
5. Cohen A., Almog B.,Tulandi T. Sclerotherapy of ovarian endometrioma.// *Fertil Steril* 2017. 108:117–124
6. Ercan C.M, Sakinci M., Duru N.K., Alanbay I., Karasahin K.E., Baser I. Anti-Müllerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery// *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:468–7.
7. Ercan C.M., Duru N.K., Karasahin K.E., Coksuer H., Dede M., Baser I. Ultra sonographic evaluation and anti-Müllerian hormone levels after laparoscopic stripping of unilateral endometriomas. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158 [4]:280–284.
8. Evers J.L.H. Female subfertility. // *Lancet*. 2002; 360:151–159.
9. Hirokawa W., Iwase A., Goto M., Takikawa S., Nagatomo Y., Nakahara T. The post-operative decline in serum anti Müllerian hormone correlates with bilaterality and severity of endometriosis.// *Hum Reprod*. 2011; 26:904–910.
10. Hwu Y.M, Wu F.S, Li S.H, Sun F.J, Lin M.H, Lee R.K. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels.// *Reprod Biol Endocrinol*. 2011; 9:80-88.
11. Jayaprakasan K, Becker C, Mittal M. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. // *BJOG*. 2017; 125:19–28.
12. Kaponis A., Taniguchi F., Azuma Y., Deura I., Vitsas Ch., Decavalas GO., Harada T. Current Treatment of Endometrioma. // *Obstetrical and gynecological survey*, 2015; 70 [3]: 183-195
13. Kikuchi I., TakeuchMi H., Kitade M., Shimanuki H., Kumakiri J., Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006; 85[9]:1120-1124.
14. Lee D.Y., Young K.N., Jae K.M., Yoon B.K., Choi D. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma.// *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27:733–736.
15. Mavrellos D., Saridogan E. Treatment of Endometriosis in Women Desiring Fertility. // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2015; 65[1]:11–16.
16. Maul L.V., Morrision J.E, Schollmeyer Th., Alkatout I., Mettler L. Surgical Therapy of Ovarian Endometrioma:Recurrence and Pregnancy Rates. // *Journal of the society of laparoscopic surgeons*. 2014; 18 [3]: 1-6
17. Mostaejeran F., Hamoush Z., Safoura M. Evaluation of anti-Müllerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis. // *Adv Biomed Res*. 2015; 4: 182-199.
18. Owczarek Dariusz, Malinowski Andrzej, Wilczyński Miłosz . Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts. // *Menopause Rev*. 2018; 17[1]: 22-27.
19. Pahlajani G., Falcone T. Laparoscopic surgery for endometriosis- associated infertility: a patopsychologic approach. // *Gynecol Surg*. 2010; 7:319–328.

20. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: A systemic review and meta-analysis. // J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:3146–3154.
21. Rosen M.P., Johnstone E., McCulloch C.E. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. // Fertil Steril. 2012; 97[1]:238–243.
22. Saito A., Iwase A., Nakamura T., Osuka S., Murase T., Kato N., Ishida Ch., Takikawa A.S., Goto M., Kikkawa F. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study. // Reproductive Biology and Endocrinology. 2016; 14:7-13.
23. Schuster M., Mackeen D.A. Fetal endometriosis: a case report. // Fertil Steril. 2015;103:160–162.
24. Seifer D.B., Baker V.L., Leader B. Age-specific serum Anti Müllerian Hormone values for 17120 women presenting to fertility centers within the United States. // Fertil Steril. 2011; 95:747–750.
25. Shebl O., Ebner T., Summergruber M., Sir A., Tews G. Anti-Müllerian Hormone serum levels in women with endometriosis: A case-control study. Gynecol Endocrinol. // 2009;25:713–6.
26. Somigliana E., Viganò P., Filippi F., Papaleo E., Benaglia L., Candiani M. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? // Hum Reprod 2015; 30:1280–1286.
27. Sugita A., Iwase A., Goto M., Nakahara T., Nakamura T., Kondo M., et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: Are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve. // Fertil Steril. 2013; 100: 516–522.
28. Suksompong S., Dejarkom S., Petyim S., Dangrat C., Orachon D., Choavaratana R. Ovarian reserve evaluation by anti-Müllerian hormone in women undergoing laparoscopic cystectomy of endometrioma. // J Med Assoc Thai. 2012; 95:1389–1395.

SUMMARY

THE SERUM LEVELS OF ANTI-MÜLLERIAN HORMONE BEFORE AND AFTER ENUCLEATION OF THE ENDOMETRIOID CYST

Grigalashvili N.

Amtel Hospital, Tbilisi; New Hospitals, Tbilisi, Georgia

There is a controversy in the scientific literature concerning the benefits of the enucleation of the endometrioid cysts with respect to the treatment of infertility in endometrioma sufferers. Some authors claim, that the laparoscopic surgical intervention leads to the reduction of the ovarian reserve. In particular, authors report on the decrease in the level of the serum anti-Müllerian hormone (AMH) after surgical intervention. Some other authors, however, did not find the long-lasting change in AMH after the surgical intervention. There are some study limitations such as an age heterogeneity of patients under observation. To extent the data in this direction, we measured the level of the serum AMH before laparoscopic enucleation of the endometrioid cyst and one month after the surgical intervention in the group of 21 patients with ovarian endometrioid cyst, aged 32 – 32.4 yrs. The rate of pregnancy was calculated during the 1 year of the postoperative follow-up. Increase in the postoperative level of the serum AMH was found in 10 (47.6%) patients out of the 21. In 4 (19%) patients the serum level of the AMH was found decreased. No change in the serum AMH level was found in 7 patients (33.4%). Data statistical analysis did not confirm the significance of the change in the postoperative level of the serum

AML. The rate of pregnancy during the one year of postoperative follow up was 8 (38.10%). We suggest that laparoscopic endometrioid cystectomy does not cause the reduction of the ovarian reserve and promotes the physiological process of oogenesis.

Keywords: anti-Müllerian hormone, laparoscopy, endometrioma, enucleation.

РЕЗЮМЕ

УРОВЕНЬ СЫВОРОТОЧНОГО АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА ДО И ПОСЛЕ ЭНУКЛЕАЦИИ ЭНДОМЕТРОИДНОЙ КИСТЫ

Григалашвили Н.З.

Госпиталь Амтел, Тбилиси; Нью Госпиталь, Тбилиси, Грузия

В научной литературе нет единого мнения по поводу эффективности лапароскопической энуклеации эндометриодной кисты в лечении бесплодности больных эндометриозом яичников. Ряд авторов указывает на уменьшение уровня сывoroточного антимюллера гормона (АМГ) после хирургического вмешательства. Однако в других исследованиях долгосрочного уменьшения уровня АМГ не выявлено. Недостатком указанных работ является возрастная гетерогенность участников исследования. С целью пополнения научных данных в этом направлении у 21 пациентки с эндометриодной кистой, в возрасте 32-32,4 года, измеряли уровень сывoroточного АМГ за день до лапароскопической энуклеации эндометриодной кисты и спустя месяц после операции. Частота беременности подсчитывалась на протяжении одного года после операции. Беременность на протяжении одного года после операции наступила у 8 (38,10%) пациенток. Постоперационный уровень АМГ оказался увеличен у 10 (47,6%) пациенток, снижен - у 4 (19%), не изменён - у 7 (33,4%). Разница между дооперационным и послеоперационным уровнями АМГ была статистически недостоверной. На основании данных проведенного исследования следует заключить, что лапароскопическая энуклеация эндометриодной кисты не приводит к уменьшению резерва яичников и способствует физиологическому процессу оогенеза.

რეზიუმე

ანტიმიულერის ჰორმონის დონე შრატში ენდომეტრიოიდული კისტის ენუკლეაციამდე და მის შემდეგ

ნ. გრიგალაშვილი

პოსპიტალი ამტელი, თბილისი; ნიუ პოსპიტალსი, თბილისი, საქართველო

მონაცემები ენდომეტრიოზით დაავადებულ ქალთა უნაყოფობის მკურნალობაში საკერძის ენდომეტრიოიდული კისტის ლაპაროსკოპიული ენუკლეაციის მნიშვნელობის შესახებ საკმაოდ წინააღმდეგობრივია. ზოგიერთი ავტორი მიუთითებს ქირურგიული ჩარევის შემდეგ შრატში ანტიმიულერის ჰორმონის (ამჰ) რაოდენობის კლებაზე. სხვა ნაშრომების შედეგების მიხედვით, ამჰ-ს დონის პოსტოპერაციული ცვლილება არ გამოვლენდა. ამ კვლევების დიდ ნაკლს წარმოადგენს პაციენტების ასაკობრივი ჰეტეროგენულობა.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 32-32,4 წლის ასაკის 21 პაციენტი საკვერცხის ენდომეტრიული ცისტით. ამჟამის დონე შრატში ენდომეტრიული ცისტის ენუკლეაციაზე და მის შემდეგ განისაზღვრა ოპერაციის წინა დღეს და ერთი თვის შემდეგ. ოპერაციიდან ერთი წლის მანძილზე გამოთვლილ იქნა პაციენტების დარსულების სისშირე. ოპერაციის შემდეგ ამჟამის დონეზე მოიმატა 10 (47.6%) შემთხვევაში, დაიკლო - 4

(19%) და არ შეცვლილა - 7 (33.4%) შემთხვევაში. სხვაობა ამჟამის ოპერაციამდე და ოპერაციის შემდეგ დონეებს შორის არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. დარსულების სისშირემ ერთწლიანი დაკვირვების პერიოდში შეადგინა 8 (38.10%) შემთხვევა. სავარაუდოა, რომ ენდომეტრიული ცისტის ენუკლეაცია არ იწვევს საკვერცხის რეზერვის შემცირებას და ხელს უწყობს ოპერაციის ფიზიოლოგიურ პროცესს.

LOXL1 GENE VARIANTS IN ASSOCIATION WITH EXFOLIATION SYNDROME IN GEORGIAN POPULATION

^{1,2}Kobakhidze N., ²Tabagari S., ¹Chichua G.

¹Chichua Medical Center Mzera, LLC, Tbilisi; ²David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Exfoliation syndrome (XFS) is an age-related disorder characterized by excessive production and progressive accumulation of extracellular fibrillar material in different structures of the eye. XFS is the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. Sixty to 70 million people are affected by XFS worldwide [16] Its prevalence is different in different regions of the world that is probably caused by genetic, racial, ethnic and environmental factors.

Exfoliation Syndrome is the most common cause of technical issues and the most severe complications during cataract surgery. Tissue laxity caused by exfoliation material accumulated on anterior segment structures often leads to zonular dialysis nucleus/lens particle drop into vitreous cavity, vitreous loss, ultimately leading to the need of vitreoretinal surgery with alternative methods of intraocular lens (IOL) fixation. This significantly worsens surgical outcomes and patient satisfaction as compared to routine phacoemulsification.

Patients with XFS have twofold increased risk of converting ocular hypertension to exfoliation glaucoma (XFG) [9]. In contrast to primary open angle glaucoma, XFG is characterized by much more severe clinical course, more fluctuation of IOP, less response to conservative treatment, faster progression of optic nerve atrophy and visual field deterioration, more frequent need of surgical treatment.

Recently, genetic markers of XFS are being actively investigated. XFS patients are found to have three high-risk SNPs of LOXL1 gene on chromosome 15: rs2165341, rs1048661 and rs3825942 [4-8,15,17,18]. LOXL1 codes for lysyl oxidase which is a member of copper-dependent enzymes, which plays role in genesis, stabilization and remodeling of elastic fibers [10]. It catalyzes deamination of lysyl remnants of tropoelastin, which is the most important reaction in elastogenesis [16,18]. It is synthesized as a precursor which undergoes glycosylation in Golgi complex and is secreted to extracellular space, where it is proteolytically cleaved to become an active enzyme [19]. In XFS patients hyperproduction, cross-linking and aggregation of elastic fibers occurs where lysyl oxidase plays a major role [16].

Interestingly, LOXL1 gene shows strong pattern of allelic reversal. In total, 66 rare variants have been reported in literature. Some of them confer risk, while others seem to be protective in different populations. Therefore, we aimed to analyze LOXL1 gene in our population, in which XFS is extremely common.

Materials and methods. Self-reported Georgian subjects were recruited between 2015 and 2017 at an ophthalmology tertiary care center. Patients underwent detailed ophthalmic examination, including Humphrey 24-2 perimetry and optic nerve head (ONH) evaluation to exclude glaucoma. Subjects with XFS exhibited deposits of exfoliation material on pupillary margin or lens capsule upon slit lamp examination. Subjects with glaucoma had characteristic changes of ONH, including increased vertical cup-to-disc ratio, retinal nerve fiber layer thinning, neuroretinal rim notching or hemorrhages. Patients over age 50 with evident XFS and XFG were included into the study. The control group comprised patients over age 60 with no evidence of exfoliations and glaucoma upon clinical examination. Patients having uveitis and neovascular glaucoma were excluded from the study.

The ethical approval of this study was obtained from David Tvildiani Medical University Ethics Committee. All study procedures were adherent to principles stated in Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects. After signing informed consent, subjects underwent blood sampling. We collected 5 ml of peripheral blood and refrigerated in EDTA-coated tubes before use. DNA extraction was performed using a DNA extraction kit according to manufacturer's protocol. We performed principal-component analysis to assess the degree of genetic stratification and population substructure for all samples. Genetic outliers were excluded from the study. Genome-Wide Association Study (GWAS) was performed using Illumina OmniExpress Microarray. More than 680 000 SNPs were analyzed for association to XFS.

Statistical analysis of our case-control association study was performed using a χ^2 test (Pearson correction). Relative risk association was estimated by calculating odds ratios (OR) along with 95 % confidence intervals (CIs). $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results and their discussion. One hundred and thirty-two patients with XFS were included in our study (Table 1). Seventy-three patients (56%) were female and 59 patients (44%) were male. Mean age was 73.7 ± 6.4 years. One hundred and fourteen patients (86%) were diagnosed with XFS only, 18 patients (14%) had XFG. The control group comprised 195 patients without any clinical evidence of XFS or XFG. One hundred and twenty-eight control patients (66%) were female and 67 patients

Table 1. Demographic characteristics of XFS patients and controls in the Georgian population

	Total	Male	Female
XFS	132	59 (44%)	73 (56%)
XFS only	114 (86%)	49 (43%)	65 (57%)
XFG	18 (14%)	10 (55%)	8 (45%)
Controls	195	67 (34%)	128 (66%)

34% were male. Mean age was 70.8±7.3 years

Table 2. Allele and Genotype Frequencies of four LOXL1 variants in XFS and healthy subjects

SNP		Controls % (n=195)	XFS % (n=132)	P value	OR (95% CI)
rs2165341					
Allele	A	84	96	0.0001	5.8 (1.9986-16.9372)
	G	67	31	0.0003	0.2 (0.1387-0.3576)
Genotype	GA	52.3	28.7	0.0001	2.8 (0.9229-8.4597)
	GG	15.3	3	0.0001	0.09 (0.0313-0.2781)
	AA	32.3	68.3	0.0001	10.7 (3.5957-31.9259)
	Total	102/30/63 (GA/GG/AA)	38/4/90 (GA/GG/AA)		
rs4886776 (R141L)					
Allele	G	97	99	0.18	4.1 (0.4948-34.9510)
	A	40	22	0.18	0.2 (0.0286-2.0209)
Genotype	GG	63.1	78	0.13	5.02 (0.5952-42.4136)
	AG	33.8	21.2	0.4	2.5 (0.2928-22.1317)
	AA	3.1	0.008	0.017	0.14 (0.0165-1.1782)
	Total	123/66/6 (GG/AG/AA)	102/28/1 (GG/AG/AA)		
rs8042039 (G153D)					
Allele	A	26	8	0.18	0.2 (0.0286 to 2.0209)
	G	97	99	0.18	4.1 (0.4948-34.9510)
Genotype	AG	22.5	8.8	0.8	1.4 (0.1473-12.6261)
	AA	3.1	0.9	0.2	0.2 (0.0233 to 1.6544)
	GG	74.4	91.7	0.18	4.2 (0.5055-35.9385)
	Total	44/6/145 (AG/AA/GG)	10/1/121 (AG/AA/GG)		
rs3825942 (G153A)					
Allele	G	84	96	0.002	4.6 (1.7531-12.3146)
	A	47	25	0.001	0.4 (0.2300-0.6055)
Genotype	GA	31.9	21	0.05	2.7 (0.9514-7.7176)
	GG	52.8	75	0.0005	5.8 (2.1719-15.6150)
	AA	15.3	4	0.0005	0.17 (0.0640-0.4604)
	Total	102/62/30 (GG/GA/AA)	99/28/5 (GG/GA/AA)		

We identified four LOXL1 variants in Georgians: rs2165241, rs3825942 (G153A), rs4886776 (R141L) and rs8042039 (G153D). The former is an intronic, whereas the latter three are exonic variants. To the best of our knowledge, rs4886776 and rs8042039 have not been reported in the literature in association with XFS before. The results are shown in Table 2.

Allele frequencies of two widely reported SNPs, rs2165241,

rs3825942 were significantly different when comparing cases and controls and associated with XFS ($p=0.0001$ and $p=0.002$, respectively) and they did increase disease susceptibility from approximately 5- to 6-fold. The high-risk allele A of rs2165241 was present in 96% of affected individuals, 70% of them were homozygous. It increased XFS risk 6-fold ($p=0.0001$; OR= 5.8; 95% CI: 1.9986-16.9372). Heterozygotes had almost 3-fold

increased risk ($p=0.0001$; OR= 2.8; 95% CI: 0.9229-8.4597), whereas, homozygotes had the risk of disease development up to 10 times higher ($p=0.0001$; OR= 10.7; 95% CI: 3.5957-31.9259) than normal individuals. Similarly, high-risk allele of rs3825942 was found in 96% of XFS cases. The likelihood of disease development rose up to 5 times in affected individuals ($p=0.002$; OR= 4.6; 95% CI: 1.7531-12.3146). Heterozygotes had up to 3-fold ($p=0.06$; OR= 2.7; 95% CI: 0.9514-7.7176) and homozygotes had up to 6-fold ($p=0.06$; OR= 5.8; 95% CI: 2.1719-15.6150) higher risk when compared to individuals who were not carrying a high-risk allele. Interestingly, high-risk alleles of both SNPs were observed in 84% in healthy individuals. More than a third of them were homozygous for rs2165241 and more than two thirds were homozygous for rs3825942.

For rare SNPs rs4886776 and rs8042039 we did not observe any statistically significant differences in allele frequencies. Allele Gs were present both in controls and affected individuals in 97 and 99% of cases respectively ($p=0.18$ for A vs G alleles). Therefore, we can conclude that these rare variants are not associated with XFS.

We then tested our results in a subgroup of exfoliation glaucoma cases. Seventy-two percent of our XFG patients were homozygous for AA genotype at rs2165241 which conferred 5-fold increased risk to disease development against individuals who did not carry the risk alleles at all ($p=0.003$; OR= 2.5; 95% CI: 1.7827 to 16.7226). The same is true for GG genotype at rs3825942 ($p=0.002$; OR= 2.6; 95% CI: 1.7856 to 16.7278). Although, when compared with XFS-only patients, we did not observe any statistically significant differences. Seventy-seven percent of our patients were homozygous for high-risk alleles of both SNPs, though this combination was not significantly risky either.

The LOXL1 gene is so far the best characterized gene predisposing individuals to XFS development. The association of the LOXL1 SNPs rs3825942 and rs2165241 with XFS has been widely reported in multiple populations with different ethnicity and geographic locations. However, there was no information about Georgian population at all. As reported in literature, depending on the ethnic group of the individual, different alleles of these SNPs may or may not confer increased risk of XFS or in other words, may be protective. In terms of rs3825942 variant, our results are strikingly different from those, reported by other authors from Iceland, Italy, Greece, Germany, Japan and Korea, where either T or C alleles are found to be the high-risk ones (links) in contrast to our population, having A as a high-risk SNP. In terms of rs2165241, the results are quite consistent with the literature with only South Africans reporting A as a high-risk allele, whereas in most populations, as well as in Georgians, the high-risk allele is G.

Moreover, we also identified LOXL1 variants which, to the best of our knowledge, have not been previously reported in the literature. Although they did not show any association with the disease in our population.

Interestingly, the frequencies of high-risk alleles are also very high in healthy individuals. This suggests that other genetic factors may contribute to disease development rather than LOXL1 variants only. Further studies are therefore necessary to define exact mechanisms leading to XFS and especially XFG. The limitation of our study was a very small subgroup of XFG patients, which therefore, could not reflect the whole picture.

Conclusions. We studied genetic markers of XFS in Georgian population, where the disease is extremely prevalent in general population. The allelic and genotypic frequencies of widely known LOXL1 SNPs suggest that allele A of rs2165241 and al-

lele G of rs3825942 are likely the main risk factors of disease development in Georgians. The rare variants possibly play no role in XFS pathogenesis. Most importantly, factors associated with XFG, a very severe blinding disease remain to be identified.

Acknowledgment. Study supported by financial grant #PhDF2016_39 from Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia.

REFERENCES

1. Anastasopoulos E, Coleman AL, Wilson MR, Sinsheimer JS, Yu F, Katafigiotis S, et al. Association of LOXL1 polymorphisms with pseudoexfoliation, glaucoma, intraocular pressure, and systemic diseases in a greek population. *The Thessaloniki Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4239–43.
2. Chiras D, Tzika K, Kokotas H, Oliveira SC, Grigoriadou M, Kastania A, et al. Development of novel LOXL1 genotyping method and evaluation of LOXL1, APOE and MTHFR polymorphisms in exfoliation syndrome/glaucoma in a Greek population. *Mol Vis.* 2013;19:1006–16.
3. de Juan-Marcos L, Escudero-Domínguez FA, Hernández-Galilea E, Cabrillo-Estévez L, Cruz-González F, Cieza-Borrella C, et al. Association of lysyloxidase-like 1 gene polymorphisms in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in a Spanish population. *Ophthalmic Genet.* 2014;3:1–6.
4. Fingert JH, Alward W.L.M, Kwon YH, Wang K, Streb LM, Sheffield VC, Stone EM. LOXL1 mutations are associated with exfoliation syndrome in patients from the midwestern United States. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 144(6): 974–975.
5. Fuse N, Miyazawa A, Nakazawa T, Mengkegale M, Otomo T, Nishida K. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in eyes with exfoliation glaucoma in Japanese. *Molecular Vision* 2008; 14: 1338–43.
6. Gong WF, Chiang SWY, Chen LJ, Tam P.O.S, Jia LY, Leung D.Y.L, Pang CP. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in primary open-angle glaucoma in southern and northern Chinese. *Molecular Vision* 2008; 14: 2381–9.
7. Hayashi H, Gotoh N, Ueda Y, Nakanishi H, Yoshimura N. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms and exfoliation syndrome in the Japanese population. *American Journal of Ophthalmology* 2008; 145(3): 582–585.
8. Hewitt AW, Sharma S, Burdon KP, Wang JJ, Baird PN, Dimasi DP, Craig JE. Ancestral LOXL1 variants are associated with pseudoexfoliation in Caucasian Australians but with markedly lower penetrance than in Nordic people. *Human Molecular Genetics* 2008; 17(5): 710–6.
9. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Archives of Ophthalmology* 2003; 121(1): 48–56.
10. Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B., Spencer JA, Li T. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nature Genetics* 2004; 36(2): 178–82.
11. Metaxaki I, Constantoulakis P, Papadimitropoulos M, Filiou E, Georgopoulos G, Chamchougia A, et al. Association of lysyl oxidase-like 1 gene common sequence variants in Greek patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Mol Vis.* 2013;19:1446–52.
12. Oleggini R, Gastaldo N, Di Donato A. Regulation of elastin promoter by lysyl oxidase and growth factors: cross control of lysyl oxidase on TGF-beta1 effects. *Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology* 2007; 26(6): 494–505.

13. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, Paoli D, Lammer R, Weber BH, et al. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:1459–63.
14. Rautenbach RM, Bardien S, Harvey J, Ziskind A. An investigation into LOXL1 variants in black South African individuals with exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:206–10.
15. Ritch, R. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Progress in Retinal and Eye Research* 2003; 22(3): 253–275.
16. Schlötzer-Schrehardt U Hammer CM, Krysta A.W, Hofmann-Rummelt C, Pasutto F, Sasaki T, Zenkel M. LOXL1 deficiency in the lamina cribrosa as candidate susceptibility factor for a pseudoexfoliation-specific risk of glaucoma. *Ophthalmology* 2012; 119(9): 1832–43
17. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science (New York, N.Y.)* 2007; 317(5843): 1397–400.
18. Williams SE, Whigham BT, Liu Y, Carmichael TR, Qin X, Schmidt S, et al. Major LOXL1 risk allele is reversed in exfoliation glaucoma in a black South African population. *Mol Vis.* 2010;16:705–12.
19. Wu M, Zhu X.-Y, Ye J. Associations of polymorphisms of LOXL1 gene with primary open-angle glaucoma: a meta-analysis based on 5,293 subjects. *Molecular Vision*, 21(February) 2015; 165–172.

SUMMARY

LOXL1 GENE VARIANTS IN ASSOCIATION WITH EXFOLIATION SYNDROME IN GEORGIAN POPULATION

^{1,2}Kobakhidze N., ²Tabagari S., ¹Chichua G.

¹Chichua Medical Center Mzera, LLC, Tbilisi; ²David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

The aim of this study was to identify susceptibility variants of LOXL1 gene for Exfoliation Syndrome and Exfoliation Glaucoma by a case-control association study approach in Georgian population.

Self-reported Georgian subjects were recruited between 2015 and 2017 at a specialized ophthalmic center. Patients underwent detailed ophthalmic examination to diagnose or exclude Exfoliation Syndrome (XFS) and Exfoliation Glaucoma (XFG). Patients underwent peripheral blood sampling. Genome-Wide Association Study (GWAS) was performed using Illumina OmniExpress Microarray.

One hundred and thirty-two XFS patients and 195 healthy subjects were included into the study. Four LOXL1 variants were identified: rs2165241, rs3825942 (G153A), rs4886776 (R141L) and rs8042039 (G153D). Allele A of rs2165241 and allele G of rs3825942 are likely the main risk factors of disease development in Georgians with $p=0.0001$; OR= 5.8; 95% CI: 1.9986-16.9372 and $p=0.002$; OR=4.6; 95% CI: 1.7531-12.3146, respectively, both present in 96% of affected patients. The above-mentioned alleles are also encountered in more than 80% of healthy individuals. Two other SNPs have been described for the first time in exfoliation patients, though they appear to have no effect on the disease development in Georgian population.

Two high-risk alleles of LOXL1 gene have been identified in Georgian population. As these SNPs are also very prevalent in healthy subjects, further studies are needed to identify the genetic mechanisms of exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma.

Keywords: Exfoliation Syndrome, Exfoliation Glaucoma, LOXL1.

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА LOXL1 У ЭТНИЧЕСКИХ ГРУЗИН С ЭКСФОЛИАЦИОННЫМ СИНДРОМОМ

^{1,2}Кобахидзе Н.Г., ²Табагари С.И., ¹Чичуа Г.А.

¹Медицинский центр Чичуа “Мзера”, Тбилиси; ²Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось определение полиморфизмов гена LOXL1, несущих высокий риск развития эксфолиационного синдрома.

В исследование включены этнические грузины, которые после детального офтальмологического обследования распределены в группы - с и без наличия эксфолиационного синдрома. После дачи информированного согласия у пациентов проводили забор периферической крови. Исследование генетического материала производилось с помощью чипов Illumina OmniExpress.

В исследование включены 132 пациента с эксфолиационным синдромом и 195 здоровых индивидов. Обнаружено четыре полиморфизма, ассоциированных с синдромом: rs2165241, rs3825942 (G153A), rs4886776 (R141L) и rs8042039 (G153D). Аллель А варианта rs2165241 и аллель G варианта rs3825942 оказались полиморфизмами, несущими высокий риск развития эксфолиационного синдрома ($p=0.0001$; OR= 5.8; 95% CI: 1.9986-16.9372 и $p=0.002$; OR=4.6; 95% CI: 1.7531-12.3146, соответственно). Они также обнаружены у более чем 80% здоровых пациентов. Два других варианта связанными с синдромом не оказались.

У исследуемых обнаружено четыре полиморфизма, ассоциированных с эксфолиационным синдромом. Т.к. эти варианты также имеются у большинства здоровых индивидов, следует предположить, что причиной развития данного состояния являются более сложные генетические процессы. Вышеизложенное диктует необходимость проведения более глубоких исследований.

რეზიუმე

LOXL1 გენის პოლიმორფიზმები ექსფოლიაციური სინდრომით დაავადებულ ეთნიკურ ქართველებში

^{1,2}ნ. კობახიძე, ²ს. თაბაგარი, ¹გ. ჩიჩუა

¹ჩიჩუების სამედიცინო ცენტრი «მზერა», თბილისი; ²დავით ტვილდიანის სახ. უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა LOXL1 გენის მალალი რისკის მქონე პოლიმორფიზმების განსაზღვრა ექსფოლიაციური სინდრომით და ექსფოლიაციური გლავუკომით პაციენტებში.

კვლევაში ჩართული იყო ეთნიკურად ქართველი ინდივიდები, რომლებიც დეტალური ოფთალმოლოგიური კვლევის შედეგად, განაწილდნენ 2 ჯგუფად: ექსფოლიაციური სინდრომით პაციენტები (n=132) და ჯანმრთელი ინდივიდები (საკონტროლო ჯგუფი, n=196). ინფორმირებული თანხმობის ხელმოწერის შემდეგ, ხდებოდა 5 მლ პერიფერიული სისხლის აღება, საიდანაც გამოიყოფოდა გენეტიკური მასალა. Illumina OmniExpress მიკროჩიპების საშუალებით ხდებოდა სრული გენომის შესწავლა.

აღმოჩენილია LOXL1 გენის 4 ვარიანტი: rs2165241, rs3825942 (G153A), rs4886776 (R141L) და rs8042039 (G153D). rs2165241 პოლიმორფიზმის A ალელი და rs3825942-ის G ალელი აღმოჩნდნენ ყველაზე მაღა-

ლი რისკის მატარებელი ქართულ პოპულაციაში (p=0.0001; OR= 5.8; 95% CI: 1.9986-16.9372 და p=0.002; OR=4.6; 95% CI: 1.7531-12.3146, შესაბამისად). ორივე ალელი გამოვლინდა ავადმყოფთა 96%-ში და ჯანმრთელი პირების 80%-ში. rs4886776 და rs8042039 არ იყო ასოცირებული დაავადების განვითარებასთან.

ქართულ პოპულაციაში აღმოჩენილია LOXL1 გენის ორი მაღალი რისკის მქონე პოლიმორფიზმი. ვინაიდან ეს ვარიანტები ასევე საკმაოდ გავრცელებულია ჯანმრთელ პოპულაციაშიც, სავარაუდოა, რომ ექსფოლიაციური სინდრომის განვითარებას ბევრად რთული გენეტიკური მექანიზმები უდევს საფუძვლად. აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილია სამომავლოდ უფრო ღრმა კვლევების ჩატარება.

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF A METHOD-OF-CHOICE TO PROTECT THE RECEPTOR APPARATUS OF THE TEETH, SUPPORTING A NON-REMOVABLE DESIGN DENTURE

Yanishen I., Diudina I., Krychka N., *Diieva T., Kuznetsov R.

*Kharkov National Medical University; *Odessa State institution "Institute of dentistry NAMS, Ukraine*

In the modern practice of orthopedic dentistry, one of the most commonly used non-removable prosthesis designs are one-piece-cast bridge-like denture with facing by ceramics or plastic. The use of these prosthesis designs requires the grinding of a significant amount of hard tissues of supporting teeth (enamel and dentin) [1,3,6,9]. But such an operation intervention can cause irreversible changes in the pulp of the supporting teeth, which as a result leads to its inflammation and death. In order to prevent such complications, most dental orthopedists prefer to carry out preliminary prepare of supporting teeth by means of extract of pulp (even intact teeth). However, most authors consider it unreasonable to carry out such measures, in connection with the removal together with the neurovascular bundle of a large part of receptors that are sensitive to masticatory loads and that as a result leads to the occurrence of traumatic occlusion, direct traumatic nodes, periodontal tissue diseases, disorder integrity of the tooth stump and, in the issue, to the operation of tooth extraction [2,4,5,7,8].

In connection with the foregoing, it becomes clear that the restoration of the functional activity of the tooth pulp after the operation of hard tissue preparation is important for the prevention of inflammatory processes in the pulp of the teeth that are used for the support of one-piece-cast non-removable prosthetic denture and, in this connection, to increase the period of their use.

Hereby, the preservation and restoration of the receptor apparatus of teeth which used like support under non-removable denture was the task of our investigations.

Material and methods. To decide this problem, we conducted an experiment on laboratory animals (white WAG rats weighing 220-230 grams), in the number of 15 individuals, who were prepared with hard dental tissues under anesthesia protection. After that, the teeth were covered with a domestic light-curing adhesive [10,11] with the addition of the antihomotoxic drug

“Traumeel” from Hell [12]. After that, in 5 individuals who had teeth processed with the above method, the teeth were removed 1 week after the coating, in the other 5 - after 2 weeks and the last 5 individuals - after 1 month. Then they were subject to decalcification according to a conventional method, microscopic media were made which were studied under an electron microscope.

Results and their discussion. Results of the study showed that morphofunctional destruction of dentin, decalcification, loosening, and cavity formation were observed 1 week after the coating. The mucous membrane of the gums had mild edema. The edges of the processed teeth have smooth contours. A microscopic examination of the processed teeth reveals a narrow, transparent homogeneous region, in the intercellular substance of which dentinal tubules are not detected (Fig. 1, 2, 3). Under this zone there is a demarcation section - a narrow basophilic line at the border with dentinal tubules. Dentin, adjacent to this area and at a distance from the pulp, retains a characteristic structure - the dentinal tubules are clearly visible, between them is an intercellular substance uniform in color. The diameter of the tubules on the sections is uneven - they narrow towards the dentinoemal boundary.

After 2 weeks, no significant changes occurred (Fig. 4). The preservation of the demarcation line, a basophilic line separating the dentin from the dentine tubules from the amorphous region, is microscopically noted. At the cut of the tooth, the structure of the dentinal tubules in the main tooth area without disturbances, however, small areas are found in which the tubules have a wide diameter. Intercellular substance of dentin without pathological disturbances. The predentinal area of the tooth is moderately enlarged, without pathological changes. In the tooth pulp, the layer of odontoblasts is wide, the cells are mostly prismatic. The latter are detected in high density at the base of the odontoblast layer.

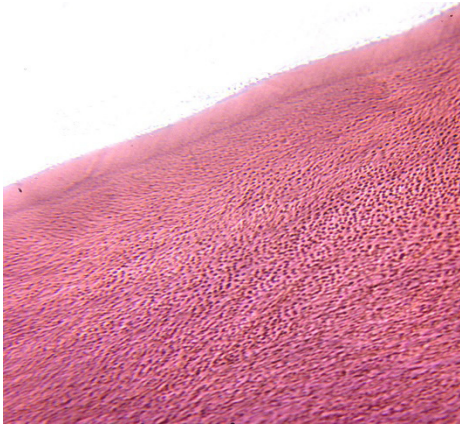


Fig. 1. 7 days after preparation and processing of a complex of domestic light-curing adhesive and anti-homo-toxic drug "Traumeel". Areas of the processing tissues (on the right) with fuzzy structure of tubules of the processing tissues are determined. Hematoxylin and eosin. OK.10, pro. 40

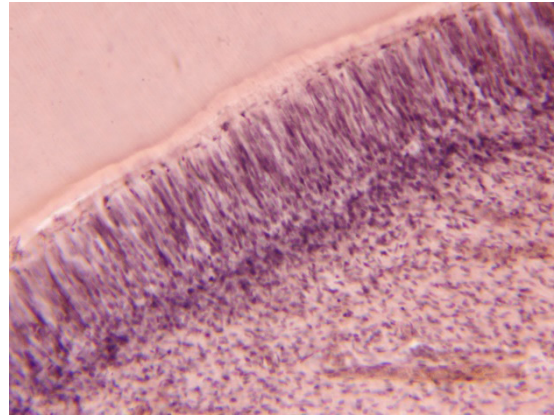


Fig. 4 14 days after preparation and coating with a complex of domestic light-cured adhesive and an anti-homo-toxic drug "Traumel". Odontoblast of an elongated shape, located in the peripheral part of the pulp, is observed. Hematoxylin and eosin. OK. 10, about. 40

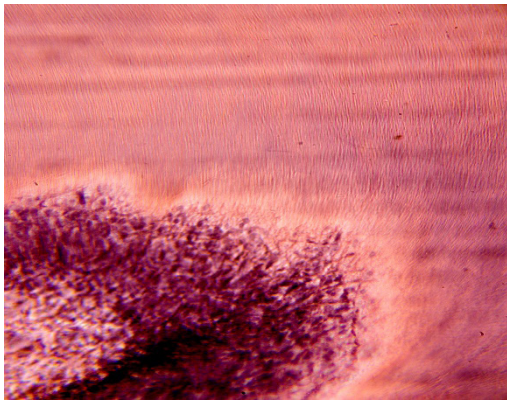


Fig.2. 7 days after preparation and coating with a complex of domestic light-cured adhesive and anti-homo-toxic drug "Traumeel". Observed dentin, predentin and odontoblasts, located at the upper edge of the pulp. Hematoxylin and eosin. OK. 10, about. 20

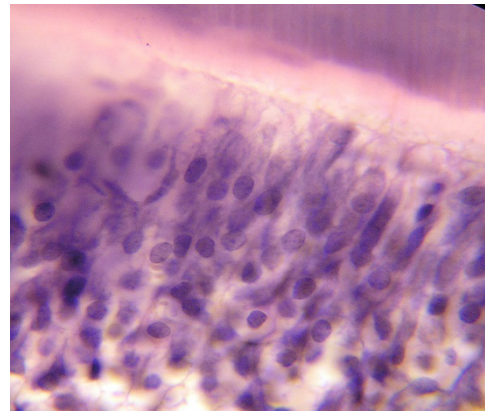


Fig. 5. 30 days after preparation and coating with a complex of domestic light-cured adhesive and an anti-homo-toxic drug "Traumel". A layer of odontoblasts with clear rounded nuclei is observed in the region adjacent to the predentin. Hematoxylin and eosin. OK. 10, about. 100

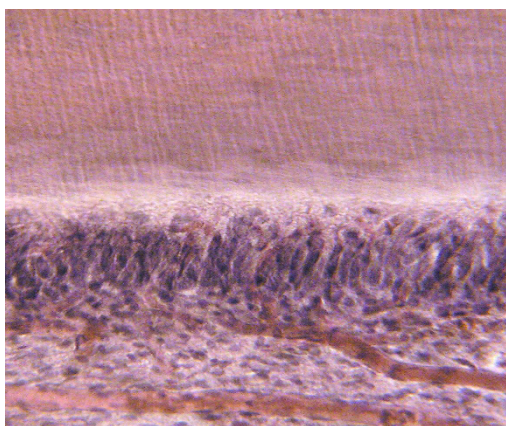


Fig. 3. 7 days after preparation and coating with a complex of domestic light-cured adhesive and anti-homo-toxic drug "Traumeel". Odontoblasts are prismatic in the peripheral part of the pulp. Blood vessels with wide lumens. Hematoxylin and eosin. OK. 10, about. 40. Obviously, in accordance with the microscopic structure, the organization of the dentin of the tooth and pulp does not differ from the tissues of intact teeth in the case of the processing area



Fig. 6 days after preparation and coating with a complex of domestic light-cured adhesive and an anti-homo-toxic drug "Traumel". Single small caliber pulp blood vessels are observed. Cells of loose connective tissue of various diferons. Hematoxylin and eosin. OK. 10, about. 20

A definite positive result was detected in 1 month (Fig. 5, 6). Macroscopically the edges of the prepared tooth are even. A microscopic examination reveals a narrow area of sclerosis

in which dentin tubules are not defined. Dentin tubes adjacent to this region have uneven lumens and fuzzy contours. On the other of the area, their lumens are uniform, tubes are arranged in parallel rows. Odontoblasts form a continuous layer, in the superficial section of which reveal single cells with pycnotytic nuclei. On the other of the stratum there are odontoblasts of the prismatic and elongated shape with a wide rim of the cytoplasm and rounded hypochromic nuclei.

During 30 days of observations after preparation and coating with the complex of domestic light-cured adhesive and anti-homo-toxic drug "Traumel" there was a complete regeneration of odontoblast processes with side branching and with the maximum expressed, relatively control observations, of protein accumulation in the cytoplasm

Conclusions. Thereby, studies on the influence of preparation on the structural organization of the tooth and subsequent processing with an adhesive material in combination with an anti-homo-toxic preparation have shown that the use of these drugs helps to reduce the manifestation of the inflammatory process in the pulp. Compared with the previous series, it has been found that the inflammation process in the early stages of observation is mild in nature and fades out to 14 days after the preparation of teeth. Changes in the dentine, which take place at an early observation time (7 days), do not progress to the later stages of the study (up to 30 days). Changes in the odontoblast layer are adaptive-compensatory in nature, which does not lead to disturbances of the predentin and aggravation of destructive disorders in the dentine.

The data obtained prove the possibility of restoring the receptor apparatus of intact teeth after the preparation of hard tissues.

REFERENCES

1. Influence of water and air complication on tooth pulp enzymes under the influence of temperature-pain factor of odontoparativanii / Yu.A. Petrovich, V. Bolshakov, N.F. Trusova [and others] // Problems of neurostomatology and dentistry. - 1998 - №3. - P.16-18.
2. The effect of depulptive on the state of hard tooth tissues / N.Ya. Lagutina and others // Dentistry. - 1990. - №2. - P.13-16.
3. Hemodynamics in the pulp of the supporting teeth after their preparation for the manufacture of metal-ceramic prostheses / Abakarov S.I, Chertykovtsev V.N, Abakarov M.G, [and others] // Stomatology. - 1994. - №3. - p. 55-57.
4. Ramus M.O. Features of preparation of supporting teeth under metal-ceramic prostheses / M.O. Ramus // Ukrainian Medical Almanac. - 2000. - t.3. - No. 5 - p.207-210.
5. Zabuga J, Bida A. Results of orthopedic treatment of patients with defects of hard tissues of vital teeth / Zabuga J, Bida A. // Ukrainian dental Almanac. - 2016. - № 2. - p.40-42.
6. Bida A. Excessive attrition of hard tissues of teeth and its treatment, Monograph / Bida A. - Chernivtsi: Bukrek, 2015. - 72 p.
7. Yanishen I.V., Diudina I.L. Pathogenetic mechanisms of development of changes in the receptor apparatus of the teeth in during the preparation of hard tissues teeth and the effect of extract of pulp on their resistance to mechanical stress. Literature review / Yanishen I.V., Diudina I.L. // Bulletin of problems of biology and medicine. - 2016. - t.1(126). - p. 62-66.
8. Golic V.P., Diudina I.L. The effect of the preparation of hard tissues in the tooth pulp in during treatment with non-removable

design denture / Golic V.P., Diudina I.L. // Bulletin of problems of biology and medicine. - 2013. - t.1(104). - p. 11-15.

9. Brannstrom M. Etiology of dentin hypersensitivity / M.Brannstrom. // Proc Finn Dent Soc., 1992. - 88 Suppl 1 - p. 7-13.

10. Clinico-pathological studies of the response and the Protective Procedures of the pulp tissues after Jacket Grown Preparation Under Waterspray Coolants on Human Pormannt teeth Dul / A.Ito, T.Osada, V.Makamura, V.Asai // Tokyo Dent. Coll. - 2012. - Vol.21, N 1. - p. 1-20.

11. Nawareg M.M, Zidan A.Z, Zhou J [and others] Adhesive sealing of dentin surfaces in vitro: A review. / Nawareg M.M, Zidan A.Z, Zhou J [and others] // AmJ.Dent. - 2015. - Dec. - 28(6). - p. 321-332.

12. Trubka I.A. Use of drugs "Traumel-S" with Echinacea composition in the complex treatment of periodontitis // Trubka I.A., Chitrova S.A // Collection of scientific works of employees of NMAPE by named Shupyc. - Kiev. - 2007. - p.16.

SUMMARY

EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF A METHOD-OF-CHOICE TO PROTECT THE RECEPTOR APPARATUS OF THE TEETH, SUPPORTING A NON-REMOVABLE DESIGN DENTURE

Yanishen I., Diudina I., Krychka N., *Diieva T., Kuznetsov R.

*Kharkov National Medical University; *Odessa State institution "Institute of dentistry NAMS, Ukraine*

In the article presents the results of experimental research on laboratory animals, the influence of the domestic light-cured adhesive complex and the anti-homo-toxic drug "Traumel" (Hell) on the receptor apparatus of the teeth, used for supporting the non-removable one-piece-cast design denture which facing with ceramics or plastics, after the operation of grinding of the hard tissues.

In the course of the research, it was established that the use of this complex allows to obtain a complete regeneration of odontoblast processes damaged as a result of the operation of the grinding and thereby to prevent the occurrence of possible complications of this manipulation. In addition, the use of the above complex allows you to keep the teeth used for supporting the non-removable one-piece-cast design denture, vital and thus prevent possible fractures of the crowns of natural teeth, and thus extend the terms of use of these structures. The results of the study were confirmed by histological studies, which confirmed the positive effect of this complex. Studies were conducted after 1 week, 2 weeks and one month later. A clear positive result was detected in 1 month when there was a complete regeneration of odontoblast processes with side branches and with maximally expressed, relatively control observations, of accumulation of protein in the cytoplasm.

Thereby, the obtained results provided the basis for the development of a method for the protection of intact teeth used for supporting non-removable design denture, thus preventing the development of complications and prolonging the use of these types of orthopedic denture.

Keywords: odontoblasts, receptors, non-removable design denture, anti-homo-toxic drug, light-cured adhesive, prophylaxis of complications.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МЕТОДИКИ ЗАЩИТЫ РЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА ЗУБОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ОПОРОЙ НЕСЪЕМНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ПРОТЕЗОВ

Янишен И.В., Дюдина И.Л., Кричка Н.В., *Диева Т.В., Кузнецов Р.В.

*Харьковский национальный медицинский университет; *Одесское государственное учреждение «Институт стоматологии НАМН», Украина*

В статье представлены результаты экспериментальных исследований влияния комплекса, включающего в себя отечественный светоотверждаемый адгезив и антигомотоксический препарат «Траумель», на рецепторный аппарат зубов, используемых под опору несъемных цельнолитых конструкций протезов, облицованных керамикой или пластмассой, после операции препарирования твердых тканей. В ходе исследования установлено, что использование этого комплекса позволяет получить полную регенерацию отростков одонтобластов, поврежденных в результате операции препарирования и, тем самым, предотвратить возникновение возможных осложнений этой манипуляции. Применение вышеуказанного комплекса позволяет сохранить зубы, используемые под опору несъемных протезов, живыми, таким образом предотвратить возможные переломы коронок естественных зубов и увеличить сроки пользования протезами. Результаты исследования подтверждены гистологическими исследованиями, которые выявили положительный эффект применяемого комплекса. Исследования проводились спустя 1 неделю, 2 недели и один месяц после проведения препарирования. Четкий положительный результат обнаружен спустя 1 месяц, когда наблюдалась полная регенерация отростков одонтобластов с боковыми ответвлениями и, с максимально выраженным, относительно контрольной группы, накоплением белка в цитоплазме.

Таким образом, полученные результаты послужили основой для разработки метода защиты неповрежденных зубов, используемых под опору несъемных конструкций протезов, предупреждая развитие осложнений и увеличивая сроки использования исследуемых ортопедических протезов.

რეზიუმე

პროთეზების მოუხსნელი კონსტრუქციების საყრდენი კბილების რეცეპტორული აპარატის დაცვის მეთოდის შერჩევის ექსპერიმენტული დასაბუთება

ი. იანიშენი, ი. დიუდინა, ნ. კრიჩკა, *ტ. დიევა, რ. კუზნეცოვი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; *ოდესის “სტომატოლოგიის ინსტიტუტი”, უკრაინა

სტატიაში მოცემულია სამამულო წარმოების სინათლით გამყარებადი ადჰეზივის და ანტიჰოტოტოქსიკური პრეპარატ “ტრაუმელის” შემცველი კომპლექსის ზემოქმედების ექსპერიმენტული კვლევის შედეგები მაგარი ქსოვილების პრეპარირების შემდეგ ლაბორატორიულ ცხოველების იმ კბილების რეცეპტორულ აპარატზე, რომელიც გამოიყენება საყრდენად მოუხსნელი პროთეზების ერთიანი კონსტრუქციებისათვის, დამუშავებულია კერამიკით ან პლასტმასით.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ამ კომპლექსის გამოყენება იძლევა პრეპარირების შედეგად დაზიანებული ოდონტობლასტების წანაზარდების სრული რეგენერაციის მიღწევის საშუალებას, რაც განაპირობებს ამ მანიპულაციის შესაძლო გართულებების თავიდან აცილებას. ზემოხსენებული კომპლექსი იძლევა მოუხსნელი პროთეზების საყრდენად გამოყენებული კბილების ცოცხლად შენარჩუნების საშუალებას; ასევე, შესაძლებელია ბუნებრივი კბილების ხიდების მოტეხილობის თავიდან აცილება და პროთეზის გამოყენების ვადების გახანგრძლივება. კვლევის შედეგები დადასტურებულია ჰისტოლოგიურად. გამოკვლევა ჩატარდა პრეპარირებიდან ერთი კვირის, ორი კვირის და ერთი თვის შემდეგ. მკაფიო დადებითი შედეგი აღინიშნა ერთი თვის შემდეგ, როდესაც სახეზე იყო ოდონტობლასტების წანაზარდების სრული რეგენერაცია გვერდითი განშტოებებთან ერთად, ასევე, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ცილის მაქსიმალურად გამოსატყეველი დაგროვება ციტოპლაზმაში.

მიღებული შედეგები საფუძვლად დაედო მოუხსნელი პროთეზების საყრდენად გამოყენებული დაუზიანებელი კბილების დაცვის მეთოდის შემუშავებას, რითაც შესაძლებელია გართულებების განვითარების თავიდან აცილება და საკვლევი ორთოპედიული პროთეზების გამოყენების ვადების გაზრდა.

ФАСЦИОТОМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Манижашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1;
Первая университетская клиника ТГМУ; Центральная клиника им. Н. Кипишидзе, Тбилиси, Грузия*

Почти в 80% случаев острого панкреатита характеризуется относительно благоприятным течением, у остальных пациентов развивается панкреонекроз с некрозом парапанкреатической клетчатки. Лечение таких пациентов остается наиболее сложной и трудоемкой задачей для врачей, занимающихся вопросами панкреатита [4,7,33].

Многолетняя история изучения проблемы острого панкреатита в разных ее аспектах - это борьба с панкреонекрозом и панкреатогенной инфекцией. Технологический прогресс в совершенствовании методов диагностики и лечения панкреонекроза и его осложнений, изменили ситуацию, однако по сей день панкреатогенная инфекция остается "краеугольным камнем" неотложной панкреатологии [4,7].

Несмотря на успехи многокомпонентных методов лечения панкреатита летальность колеблется от 3% у пациентов с отечным панкреатитом до 17% с некрозом панкреаса, а при панкреатогенном сепсисе и полиорганной дисфункции достигает 70-80% [4,7].

Основными факторами риска при панкреонекрозе являются: объем некроза железы, тяжесть ферментативного эндотоксикоза, степень внутрибрюшной гипертензии, транслокация микробов из кишечника при синдроме кишечной недостаточности в портальную венозную систему и лимфатическое русло, возраст, иммунный статус [3,6,39,49,51,55].

В структуре летальности при острой хирургической патологии органов брюшной полости инфицированный панкреонекроз (ИП), при котором развитие сепсиса наблюдается в 14-50% случаев, прочно занимает первое место [6].

В показателях летальности отмечается определенная закономерность: смерть наступает либо рано, в течение первых дней от начала заболевания на фоне прогрессирующего циркуляторно-токсического шока и развития полиорганной недостаточности, либо довольно поздно, спустя 3-4 недели после начала заболевания на фоне развития гнойно-септических осложнений [3,6]. Тяжесть состояния пациентов и летальность при остром панкреатите связаны с полиорганной недостаточностью (ПОН) [6].

В настоящее время одним из механизмов развития синдрома полиорганной недостаточности у больных острым панкреатитом считают внутрибрюшную гипертензию (ВБГ). Внутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент синдром (АКС) являются различными клиническими единицами и не должны использоваться взаимозаменяемо. Внутрибрюшную гипертензию рассматривают отдельно от абдоминального компартмент синдрома, потому что внутрибрюшная гипертензия не всегда приводит к развитию абдоминального компартмент синдрома. Абдоминальный компартмент синдром, это дисфункция органов, вызванная внутрибрюшной гипертензией. Одной из ведущих причин абдоминального компартмент синдрома является панкреонекроз.

Этиологическая классификация АКС: Первичный АКС - это состояние, связанное с повреждением либо заболеванием органов брюшной полости, которое зачастую требует экстренного/срочного хирургического или рентгенохирургического вмешательства.

Вторичный АКС относится к патологическим состояниям, которые берут начало вне брюшной полости.

Возвратный АКС относится к тем состояниям, которые возникают после проведенного консервативного либо хирургического лечения первичного или вторичного АКС [14,23,24,26].

Управление ВБГ и АКС состоит из поддерживающей терапии и при необходимости, абдоминальной декомпрессии, которая считается одним из методов лечения [27]. Различные методы декомпрессии включают в себя: чрескожную декомпрессию брюшной полости, декомпрессию методом открытого живота, а также фасциотомию, которая является эффективной и менее инвазивной техникой для лечения пациентов с ВБГ/АКС.

Цель исследования - определить показания к фасциотомии в лечении панкреонекроза, осложненного абдоминальным компартмент синдромом.

Материал и методы. 1) Внутрибрюшное давление (ВБД) - это установившееся давление в брюшной полости [34].

2) ВБГ определяется как постоянное или периодическое (но не кратковременное) регистрируемое патологическое ВБД ≥ 12 мм рт. ст. [34,57], сопровождающееся начальными явлениями физиологических нарушений в организме [56].

3) АКС - дисфункция органов, вызванная внутрибрюшной гипертензией. Абдоминальный компартмент синдром - это стойкое повышение внутрибрюшного давления выше 20 мм.рт.ст., которое связано с возникшей органной недостаточностью/дисфункцией [34,57].

4) ВБД может быть оценено следующим образом [34]: степень I = ВБД в пределах от 12 до 15 мм рт.ст.; степень II = ВБД от 16 до 20 мм рт.ст.; степень III = ВБД от 21 до 25 мм рт.ст.; степень IV = ВБД > 25 мм рт.ст.

5) ВБД измеряется у пациента в горизонтальном положении, лежа на спине, в конце выдоха, при отсутствии мышечного напряжения передней брюшной стенки, датчик должен быть обнулен на уровне средней аксилярной (среднеподмышечной) линии.

6) Для большинства критических больных ВБД считается нормой в пределах от 5 до 7 мм рт.ст. [48].

При измерении внутрипузырного давления не последнюю роль играют объем, скорость введения физиологического раствора и его температура. Быстрое введение холодного раствора может привести к рефлекторному сокращению мочевого пузыря и завышению уровня внутрипузырного, а следовательно и внутрибрюшного давления. Объем вводимой жидкости считается равным 20-25 мл теплого, стерильного физиологического раствора. У пациентов при измерении внутрибрюшного давления необходимо адекватное обезболивание, которое за счет

расслабления мышц передней брюшной стенки позволяет получить наиболее точные значения [9,10].

Противопоказанием к применению измерения внутрипузырного давления является повреждение мочевого пузыря или сдавление его гематомой или опухолью. В такой ситуации ВБД оценивают посредством измерения внутрижелудочного давления. В желудок вводят зонд и измеряют высоту столба жидкости в прозрачной трубке, подсоединенной к зонду. За нулевую отметку принимают уровень передней подмышечной линии [41]. Реже для контроля ВБД используют измерение давления в нижней полой вене [31].

В Первой университетской клинике ТГМУ и Центральной клинике им. Н. Кипшидзе на лечении находились 69 больных с диагнозом острого панкреатита согласно классификации Атланты-2012 [8], из них 28 больных с легким острым панкреатитом - mild acute pancreatitis, 27 - с умеренно тяжелым острым панкреатитом - moderately severe acute pancreatitis и 14 больных - с тяжелым острым панкреатитом - severe acute pancreatitis.

Почти все пациенты с панкреонекрозом имели напряженно вздутый живот. При обследовании живота выявлено значительно повышенное внутрибрюшное давление >13-15 мм рт.ст. у 41 больного, что согласуется с литературными данными [54].

Пациенты с умеренно тяжелым (n=27) и тяжелым (n=14) панкреатитом подвергаются повышенному риску внутрибрюшной гипертензии и компартмент синдрома брюшной полости из-за отека тканей, агрессивной реанимации жидкостей, перипанкреатита, асцита и в отделении интенсивной терапии должны подвергаться мониторингу на предмет потенциального АКС с последовательными измерениями внутрибрюшного давления [18,44]. При этом следует отметить, что давление в брюшной полости необходимо оценивать только в совокупности с клинико-лабораторными показателями.

Управление АКС - назогастральный и ректальный зонд, простое временное средство для снижения внутрибрюшного давления у пациентов с растяжением кишечника. Однако не только растяжение кишечника является вероятной причиной АКС. Гемоперитонеум, асцит, внутрибрюшной абсцесс и забрюшинная гематома занимают пространство и могут повышать внутрибрюшное давление. Податливость брюшной стенки может быть улучшена с помощью адекватного контроля боли и седации. Гемодинамическая поддержка пациентов с внутрибрюшной гипертензией, ограничение количества жидкости может снизить риск развития АКС. Некоторые клиницисты в этих условиях предпочитают использовать коллоиды, однако имеются данные о том, что кристаллоидная реанимация большого объема при шоке может привести к АКС [15,22]. Диуретическая терапия не играет роли в реанимации пациентов с АКС, даже несмотря на то, что давление в центральном венозном и легочном капиллярах обычно повышено [38]. Следует обратить внимание на позиционирование пациента. Пациент должен находиться в положении лежа на спине, так как подъем головки кровати >20°, что обычно используется для снижения риска пневмонии, увеличивает внутрибрюшное давление и влияет на измерение ВБД [31].

Абдоминальная декомпрессия - податливость брюшной стенки, изначально сводит к минимуму степень, в которой увеличивающийся объем живота может повысить

внутрибрюшное давление. Однако, когда достигается критический объем живота, эластичность брюшной стенки резко снижается. Дальнейшее увеличение объема живота выше этого критического уровня приводит к быстрому повышению внутрибрюшного давления и АКС [52].

Впервые в нашей клинической практике мы применили у 6 больных способ подкожной фасциотомии для лечения АКС при панкреонекрозе, у 4 больных с благоприятным результатом. По поводу прогрессирующего тяжелого панкреонекроза у 2 больных после фасциотомии пришлось продолжить дренирование брюшной полости методом открытого живота.

Методика фасциотомии: под эндотрахеальным наркозом по средней линии живота производим три поперечных разреза длиной 4 см. Ниже мечевидного отростка на 10см., выше и ниже пупка на 5 см, до апоневроза белой линии живота. Острым путем производим подкожную туннелизацию подкожно-жировой клетчатки из всех разрезов сверху и книзу. Затем, приподнимая крючками края кожи и подкожной клетчатки, рассекаем апоневроз белой линии живота на всем протяжении, строго придерживаясь при этом хода белой линии, достигая вверх мочеvidного отростка, внизу лонного сочленения. Особое внимание уделяем сохранению целостности брюшины. После фасциотомии получаем диастаз шириной 10-12 см. Убедившись в отсутствии кровотечения, разрезы кожи ушиваем прерывистыми швами, накладываем стерильную повязку. После фасциотомии внутрибрюшное давление у всех больных снижалось от 10 до 12 мм.рт.ст. После клинического улучшения у одного больного ушили апоневроз белой линии живота с целью профилактики образования вентральной грыжи. После реабилитации 2 пациентам произвели пластику вентральной грыжи. Мы отдаем предпочтение поперечным разрезам на коже передней стенки живота в сравнении с вертикальными разрезами по средней линии живота, так как туннелизацию проводить легче и в случае прорезывания кожных швов не остается дефект кожи.

Результаты и их обсуждение. При панкреонекрозе наибольшее влияние на уровень ВБД оказывает массивная секвестрация жидкости в забрюшинную клетчатку, что значительно уменьшает объем брюшной полости, вследствие чего давление в ней возрастает, парез кишечника и асцит в этом случае играют значительно меньшую роль [55].

Пациенты с внутрибрюшным давлением ниже 10 мм рт.ст. обычно не имеют АКС, в то время как пациенты с внутрибрюшным давлением выше 25 мм рт.ст. имеют АКС [28,50]. Пациенты с внутрибрюшным давлением от 10 до 25 мм рт.ст. могут иметь или не иметь АКС, в зависимости от индивидуальных переменных изменений [13,35,40,53]. Нормальный диапазон, описанный выше, не применим для всех пациентов. Пациенты с увеличенным объемом живота, который развивался медленно, могут иметь более высокое исходное внутрибрюшное давление. Например, патологически страдающие ожирением могут иметь хронически повышенное внутрибрюшное давление (до 10-15 мм рт.ст.) без неблагоприятных последствий [34].

АКС обычно возникает у пациентов, которые находятся в критическом состоянии ввиду широкого спектра медицинских и хирургических состояний [35,36]:

- Забрюшинные патологии, такие как панкреатит, раз-

рив аневризмы брюшной аорты, перелом таза с кровотечением [21,30].

- Состояния, требующие обширной реанимации жидкостями (панкреатит, сепсис), которые могут вызвать отек тканей [34,45].

- Заболевания брюшной полости. Массивный асцит, операции на брюшной полости или внутрибрюшинное кровотечение [41,46].

- Пациенты перенесшие операции, которым проводится реанимация в больших объемах переливанием, особенно кристаллоидов. ВБГ может нарушать функцию почти каждой системы органов, вызывая, тем самым, абдоминальный компартмент синдром.

- ВБГ снижает сердечный выброс, нарушая сердечную функцию и уменьшая венозный возврат, смещает диафрагму вверх, что приводит к сдавливанию сердца [16].

- Результатом ВБГ является прогрессирующее снижение клубочковой перфузии и выделения мочи. Олигурия обычно развивается при внутрибрюшном давлении приблизительно 15 мм рт.ст., в то время как анурия развивается при внутрибрюшном давлении 30 мм рт.ст.[11].

- Возвышение диафрагмы вызывает внешнее сжатие легких. Компрессия легких приводит к ателектазу, отеку, снижению диффузии кислорода. Легочная инфекция чаще встречается у пациентов с ВБГ [43].

- Перфузия слизистой оболочки кишечника снижается при внутрибрюшном давлении приблизительно 20 мм рт.ст., [47]. ВБГ также сжимает тонкостенные брыжеечные вены, что ухудшает венозный отток из кишечника и вызывает его отек. Кишечный отек еще больше повышает внутрибрюшное давление, иницируя порочный круг [37].

Изменениям, в первую очередь, подвергается пищеварительный тракт, при этом отёк слизистой кишечника и ацидоз развиваются раньше клинически выявляемых признаков АКС, заметно снижается лимфатическое всасывание перитонеальной жидкости [34]. Прогрессирующее падение сердечной деятельности и функции почек, а также интенсивная инфузионная терапия усугубляют секвестрацию жидкости в так называемое «третье пространство», отек кишечника ещё в большей степени повышает интраабдоминальную гипертензию, замыкая «порочный круг» [29,32]. Потеря барьерной функции ишемизированной слизистой кишки усугубляет явление транслокации бактерий, приводя к их прорыву в системный кровоток, в брюшную полость и инициирует развитие и прогрессирование абдоминального септического процесса [2,20,25]. Установлено, что наличие внутрибрюшной гипертензии выше 25 мм рт.ст. более одного часа приводит к ускоренному поступлению кишечных бактерий в лимфатические пути, порталный кровоток и брюшную полость [20].

Развитие ВБГ приходится на первую - стерильную фазу заболевания, точнее на первые 3-4 сутки его течения, когда происходит быстрое накопление экссудата в парапанкреатическом, параколическом, реже в паранефральном клетчаточных пространствах. С учетом морфологической концепции развития панкреонекроза становится ясным, что более обширная деструкция панкреаса и забрюшинной жировой клетчатки значительно чаще может приводить к развитию ВБГ и соответственно АКС. Поэтому желательно распознать внутрибрюшную гипертензию на ранней стадии, чтобы предотвратить переход

в АКС. Измерение давления в мочевом пузыре является стандартным методом у пациентов с острым панкреатитом, который прост, минимально инвазивен и точен.

Существует общее мнение, что хирургическая декомпрессия показана для лечения АКС [31]. Она рекомендована для всех пациентов, у которых внутрибрюшное давление превышает 25 мм рт.ст. [12].

Сложность декомпрессии брюшной полости при АКС, возникшем на фоне панкреонекроза, заключается в том, что лапаротомия в первой фазе его течения является крайне нежелательной и даже вредной манипуляцией в связи с практически неизбежным инфицированием еще не подвергшихся секвестрации накротизированных зон, что значительно усугубляет прогноз [17,19].

При выборе наиболее предпочтительного способа декомпрессии брюшной полости при АКС, возникшем у пациентов с панкреонекрозом, необходимо придерживаться следующих критериев: вмешательство по возможности должно быть минимально травматичным; операция должна приводить к максимальному увеличению объема брюшной полости; обязательно сохранение полной герметичности париетальной брюшины. Вышеперечисленным условиям удовлетворяет фасциотомия, т.е. широкое рассечение апоневроза по белой линии живота. Объем брюшной полости при этой манипуляции увеличивается за счет расхождения прямых мышц живота и растяжения кожи и брюшины, герметичность брюшной полости сохраняется [6].

Вовремя проведенная фасциотомия и применение современного комплекса интенсивной терапии позволяют добиться хороших результатов в крайне тяжелых состояниях, без выполнения миниинвазивных вмешательств и травматичной некрэктомии.

Выводы:

1. Неспособность распознать внутрибрюшную гипертензию до развития АКС приводит к мультисистемной недостаточности органов и, возможно, к смерти. АКС может нарушить работу почти всех систем органов.

2. Управление АКС изначально состоит из тщательного наблюдения и поддержки. Мы предлагаем декомпрессию фасциотомию при более низком внутрибрюшном давлении (от 15 до 19 мм рт.ст.). Основываясь на убеждении, что фасциотомия, выполняемая при внутрибрюшном давлении ниже 20 мм рт.ст., связана с улучшением перфузии органов и профилактикой АКС.

3. Фасциотомия - целенаправленный, миниинвазивный метод в комплексном лечении панкреонекроза. Вовремя проведенная фасциотомия и применение современного комплекса интенсивной терапии позволяют добиться улучшения результатов в лечении больных панкреонекрозом без выполнения травматичной лапаротомии и лапаростомии.

4. Пациентам с АКС хирургическая декомпрессия должна быть произведена своевременно. На предмет возможной хирургической декомпрессии пациента следует оценивать, когда внутрибрюшное давление составляет не более 20 мм рт.ст., и окончательное решение принимать только после тщательного взвешивания потенциальных преимуществ декомпрессии в сравнении с рисками предлагаемого вмешательства для каждого отдельного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) НИИ им. И.И. Джанелидзе: 2004;12.
2. Гаин Ю.М., Богдан В.Г., Попков О.В. Абдоминальный компартмент-синдром. Новости хирургии. 2009; 3: 168-182.
3. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз. Анналы хирургической гепатологии 2007; 2: 46-52.
4. Мартов Ю.Б., Кирковский В.В., Мартов В.Ю. под ред. Ю. Б. Мартова. Острый деструктивный панкреатит. М.: Мед. лит.; 2001: 79.
5. Мыльников А.Г., Паньков А.Г., Чурадзе Б.Т. и др. Способ декомпрессии брюшной полости при лечении абдоминального компартмент-синдрома у больных деструктивным панкреатитом. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2012; 1: 61-65.
6. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: ООО Медицинское информационное агентство: 2008; 264.
7. Толстой А.Д. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. СПб.: «Ясный Свет»; 2003: 216.
8. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013; 62:102.
9. Berger P., Nijsten M.W., Paling J.C., Zwaveling. J.H. The abdominal compartment syndrome: a complication with many faces. Neth J Med 2001 May; 58(5): 197–203.
10. Birkhahn B.H., Gaeta T.J. Abdominal compartment syndrome in a patient with congenital megacolon. Pediat Emerg Care 2000 Jun; 16(3): 176–178.
11. Bloomfield G.L., Blocher C.R., Fakhry I.F., et al. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. J Trauma 1997; 42:997.
12. Burch J.M., Moore E.E., Moore F.A., Franciose R. The abdominal compartment syndrome. Surg. Clin North Am. 1996; 76: 833.
13. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G., et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. J Trauma 2000; 49:621.
14. Cheatham M.L., Ivatury R.R., Malbrain M.L., Sugrue M. Options and challenges for the future. In: Abdominal compartment syndrome. Georgetown: Landes Bioscience; 2006; 295-300.
15. Cheatham M.L., Safcsak K. Percutaneous catheter decompression in the treatment of intraabdominal pressure. Chest 2011; 140:1428.
16. Cullen D.J., Coyle J.P., Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. Crit Care Med 1989; 17:118.
17. De Waele J.J., Kimball E., Malbrain M., et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome. Br J Surg 2016; 103:709.
18. De Waele J.J., De Laet I, Kirkpatrick A.W., Hoste E. Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. Am J Kidney Dis 2011; 57:159.
19. De Waele J.J., Hoste E., Blot S.I. et al. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. Crit Care 2005; 9(4): 452-457.
20. Diebel L.N., Dulchavsky S.A., Brown W.J. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. J Trauma 1997; 43:852.
21. Djavani Gidlund K., Wanhainen A., Björck M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; 41:742-40:1396.
22. Dries D.J., Abdominal compartment syndrome: toward less-invasive management. Chest 2011; 1.
23. Ertel W., Trentz O. The abdominal compartment syndrome. Der Unfallchirurg 2001; 104(7): 560–568.
24. Gallagher J.J. Description of the procedure for monitoring intraabdominal pressure via an indwelling urinary catheter. Crit Care Nurs 2000; 20(1): 87–91.
25. Gargiulo N.J., Simon R.J., Leon W., Machiedo G.W. Hemorrhage exacerbates bacterial translocation at low levels of intra-abdominal pressure. Arch. Surg. 1998; Vol.133: 1351-1355.
26. Gestring M. Abdominal compartment syndrome in adults. www.uptodate.com. Nov. 2018.
27. Hobson K.G, Young K.M, Ciraulo A., et al. Release of abdominal compartment syndrome improves survival in patients with burn injury. J Trauma 2002; 53:1129.
28. Ivatury R.R., Diebel L., Porter J.M., Simon R.J. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Surg Clin North Am 1997; 77:783.
29. Ivy M.E., Atweh N.A., Palmer J. et al. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. J. Trauma 2000; 49: 387-391.
30. Karkos C.D., Menexes G.C., Patelis N. et al. A systematic review and meta-analysis of abdominal compartment syndrome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 2014; 59:829.
31. Kirkpatrick A.W., Roberts D.J., De Waele J. et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med. 2013; 39:1190.
32. Kopelman T., Harris C., Miller R., Arrillaga A. Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. J. Trauma. 2000; 49: 744-749.
33. Lomidze N., Axaladze G., Manizhashvili Z., Modern Principles of Pancreonecrosis Management. XII Annual Meeting of the European Society of Surgery-ESS. Armenia. 26-28 September 2018; P. 155-156.
34. Malbrain M.L., Cheatham M.L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med 2006; 32:1722.
35. Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P., et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. Crit Care Med 2005; 33:315.
36. Malbrain M.L., Chiumello D., Pelosi P., et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multi-centre epidemiological study. Intensive Care Med 2004; 30:822.
37. Manizhashvili Z., Axaladze G., Lomidze N., Kopadze G., Tsereteli I. Modern Principles of the Acutae Pancreatitis Management. Experimental & Clinical Medicine 2018; 2: 9-19.
38. Meldrum D.R., Moore F.A., Moore E.E., et al. Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. Am J Surg 1997; 174:667.
39. Mentula P., Hienonen P., Kemppainen E., et al. Surgical decompression for abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis. Arch Surg 2010; 145:764.
40. Moore A.F., Hargest R., Martin M., Delicata R.J., Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. Br J Surg 2004; 91:1102.

41. Morken J., West M.A. Abdominal compartment syndrome in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:268.
42. Pickhardt P.J., Shimony J.S., Heiken J.P., et al. The abdominal compartment syndrome: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:575.
43. Quintel M., Pelosi P., Caironi P., et al. An increase of abdominal pressure increases pulmonary edema in oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:534.
44. Radenkovic D.V., Bajec D., Ivancevic N., et al. Decompressive laparotomy with temporary abdominal closure versus percutaneous puncture with placement of abdominal catheter in patients with abdominal compartment syndrome during acute pancreatitis: background and design of multicenter, randomised, controlled study. *BMC Surg* 2010; 10:22.
45. Regueira T., Bruhn A., Hasbun P., et al. Intra-abdominal hypertension: incidence and association with organ dysfunction during early septic shock. *J Crit Care* 2008; 23:461.
46. Saggi B.H., Sugerman H.J., Ivatury R.R., Bloomfield G.L. Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998; 45:597.
47. Samel S.T., Neufang T., Mueller A., et al. A new abdominal cavity chamber to study the impact of increased intra-abdominal pressure on microcirculation of gut mucosa by using video microscopy in rats. *Crit Care Med* 2002; 30:1854.
48. Sanchez N.C., Tenofsky P.L., Dort J.M., et al. What is normal intra-abdominal pressure? *Am Surg* 2001; 67:243.
49. Santvoort van H.C., Bakker O.J., Bollen T.L., et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141:1254.
50. Schein M., Ivatury R. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 1998; 85:1027.
51. Singh V.K., Bollen T.L., Wu B.U., et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:1098.
52. Sugerman H.J., DeMaria E.J., Felton W.L. et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 1997; 49:507.
53. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:333.
54. Sugrue M., Bauman A., Jones F., et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002; 26:1428.
55. Swaroop S.V. Management of acute pancreatitis. www.uptodate.com. Nov. 2018.
56. Tons C., Schachtrupp A. et al. Abdominal compartment syndrome: prevention and treatment. *Chirurgia* 2000; 71: 8: 918-926.
57. Vidal M.G., Ruiz Weissner J., Gonzalez F., et al. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1823.

SUMMARY

FASCIOTOMY IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME FOR PANCREATIC NECROSIS

Manijashvili Z., Lomidze N., Akhaladze G., Tsereteli I.

Tbilisi State Medical University, Department of Surgery №1; The First University clinic TSMU; N. Kipshidze Central Clinic, Tbilisi, Georgia

The long-term history of studying of a problem of acute pancreatitis in its different aspects, is fight against a pancreatic ne-

crisis and a pancreatic infection. Technology progress in improvement of diagnostic methods and treatment of a pancreatic necrosis and its complications, changed a situation, but treatment of such patients remains the most difficult task for the doctors dealing with pancreatitis issues. The main factor of risk at a pancreatic necrosis are: gland necrosis volume, the severity of enzymatic endo intoxication, degree of intraabdominal hypertension, a translocation of microbes from intestines in the blood circulation and an abdominal cavity. The Abdominal Compartment Syndrome (ACS), at a pancreatic necrosis is connected with presence of multiorgan insufficiency, caused by intraabdominal hypertension.

Definition of indications of a fasciotomy in the complex treatment of the abdominal compartment for pancreatic necrosis was our research objective.

Management of intraabdominal hypertension and ACS consists of a maintenance therapy and if necessary, an abdominal decompression which is considered one of treatment methods. The difficulty of a decompression of an abdominal cavity at ACS which arose on the background of a pancreatic necrosis is that laparotomy in the first phase of its treatment is extremely undesirable and even harmful manipulation which is related to infecting necrotic zones that considerably aggravates the prognosis. These requirements are met by a fasciotomy i.e. broad section of an aponeurosis on the white line of a stomach. The volume of an abdominal cavity at this manipulation increases at the expense of a diastasis of rectus muscle and stretching of skin and peritoneum, while the abdominal cavity hermetism is maintained. We have performed subcutaneous fasciotomy in 4 patients for ACS treatment. The fasciotomy is a targeted mini invasive method for the complex treatment of pancreatic necrosis. Performing fasciotomy and use of a modern complex of an intensive care will allow to achieve improvement of results in the treatment of patients with pancreatic necrosis, without performance of traumatic laparotomy and a laparastomy.

Keywords: intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, intra-abdominal pressure, acute pancreatitis.

РЕЗЮМЕ

ФАСЦИОТОМИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АБДОМИНАЛЬНОГО КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Маниашвили З.И., Ломидзе Н.Б., Ахаладзе Г.Г., Церетели И.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент хирургии №1; Первая университетская клиника ТГМУ; Центральная клиника им. Н. Кипшидзе, Тбилиси, Грузия

Многолетняя история изучения проблемы острого панкреатита в разных ее аспектах в значительной степени, это борьба с панкреонекрозом и панкреатогенной инфекцией. Технологический прогресс в совершенствовании методов диагностики и лечения панкреонекроза и его осложнений изменили ситуацию, однако лечение таких пациентов по сей день остается наиболее сложной и трудоемкой задачей для врачей, занимающихся вопросами панкреатита. Основным фактором риска при панкреонекрозе являются: объем некроза железы, тяжесть фер-

ментативного эндотоксикоза, степень внутрибрюшной гипертензии, транслокация микробов из кишечника в системный кровоток и брюшную полость. Абдоминальный компартмент синдром (АКС) при панкреонекрозе связан с присутствием полиорганной недостаточности, вызванной внутрибрюшной гипертензией.

Целью исследования явилось определение показаний фасциотомии в лечении панкреонекроза, осложненного абдоминальным компартмент синдромом.

Управление внутрибрюшной гипертензией и АКС состоит из поддерживающей терапии, а при необходимости, абдоминальной декомпрессии, которая считается одним из методов лечения. Сложность декомпрессии брюшной полости при АКС, возникшем на фоне панкреонекроза, заключается в том, что лапаротомия в первой фазе его течения является крайне нежелательной и даже вредной манипуля-

цией в связи с практически неизбежным инфицированием еще не подвергшихся секвестрации некротизированных зон, что значительно усугубляет прогноз. Этим требования удовлетворяет фасциотомия, т.е. широкое рассечение апоневроза по белой линии живота. Объем брюшной полости при этой манипуляции увеличивается за счет расхождения прямых мышц живота и растяжения кожи и брюшины, герметичность брюшной полости сохраняется. В нашей клинической практике у 6 больных применен способ подкожной фасциотомии для лечения АКС при панкреонекрозе. Фасциотомия - целенаправленный, мининвазивный метод в комплексном лечении панкреонекроза. Вовремя выполненная фасциотомия и применение современного комплекса интенсивной терапии позволят добиться улучшения результатов в лечении больных панкреонекрозом без травматичной лапаротомии и лапаростомии.

რეზიუმე

ფასციოტომია პანკრეონეკროზით განპირობებული აბდომინური კომპარტმენტ-სინდრომის დროს

ხ. მანიჯაშვილი, ნ. ლომიძე, გ. ახალაძე, ი. წერეთელი

თბილისის სახ. სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიული დეპარტამენტი №1;

თსსუ პირველი საუნივერსიტეტო კლინიკა; ნ. ყიფშიძის ცენტრალური კლინიკა, თბილისი, საქართველო

მწვავე პანკრეატიტის შესწავლის პრობლემები სხვადასხვა ასპექტებში დაკავშირებულია ბრძოლასთან პანკრეონეკროზთან და პანკრეატოგენულ ინფექციასთან. ტექნოლოგიურმა პროგრესმა პანკრეონეკროზის და მისი გართულებების დიაგნოსტიკის და მკურნალობის მეთოდების სრულყოფაში სასიკეთოდ შეცვალა სიტუაცია, თუმცა ასეთი პაციენტების მკურნალობა დღესაც რთულ და შრომატევად ამოცანად რჩება.

პანკრეონეკროზის რისკის მთავარ ფაქტორს წარმოადგენს: პანკრეასის ნეკროზის მოცულობა, ფერმენტული ენდოტოქსიკოზის სიმძიმე, ინტრააბდომინური ჰიპერტენზიის ხარისხი, ნაწლავიდან მიკრობების ტრანსლოკაცია სისტემურ სისხლისმიმოქცევაში და მუცლის ღრუში. პანკრეონეკროზის დროს პოლიორგანული უკმარისობა დაკავშირებულია ინტრააბდომინური ჰიპერტენზიით გამოწვეული აბდომინური კომპარტმენტ-სინდრომთან (აკს).

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფასციოტომიის როლის და ჩვენების განსაზღვრა პანკრეონეკროზით განპირობებული აბდომინური კომპარტმენტ-სინდრომის დროს.

ინტრააბდომინური ჰიპერტენზიის და აკს-ის მართვა მოიცავს შესაბამის კონსერვატულ მკურნალობას

და, საჭიროების შემთხვევაში, აბდომინურ დეკომპრესიას, რომელიც მკურნალობის ერთ-ერთ მეთოდთა ითვლება. აკს-ით გართულებული პანკრეონეკროზის დროს, მუცლის ღრუს დაკომპრესიის ჩატარების გადაწყვეტილება დაკავშირებულია იმასთან, რომ ლაპაროტომია პანკრეატიტის პირველ ფაზაში არასასურველი და ზიანის მომტანი მანიპულაციაა. ეს დაკავშირებულია ჯერ კიდევ არასეკვესტრირებული ნეკროზული უბნების ინფიცირებასთან, რაც ამძიმებს პროგნოზს. ამ შემთხვევაში ნაჩვენებია ფასციოტომია ანუ აპონევროზის ფართე გაკვეთა თეთრ ხაზზე. მუცლის მუცულობა ამ მანიპულაციის დროს მატულობს სწორი კუნთების დიასტაზის, კანის და პერიტონეუმის გაგანიერების ხარჯზე, რომლის დროსაც მუცლის ღრუს ჰერმეტიზმი შენარჩუნებულია. ჩვენ კანქვეშა ფასციოტომია შევასრულეთ 6 პაციენტში.

ფასციოტომია წარმოადგენს მინინვაზიურ მეთოდს პანკრეონეკროზის კომპლექსურ მკურნალობაში. დროულად შესრულებული ფასციოტომია და თანამედროვე კომპლექსური ინტენსიური თერაპია აუმჯობესებს პანკრეონეკროზის მკურნალობის შედეგებს, ტრავმული ლაპაროტომიის და ლაპაროსტომიის გარეშე.

RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE METABOLISM VALUES AND CALPROTECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH REGARD TO CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Zhuravlova M., Ryndina N., Kravchun P.

*Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine No.2;
Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Ukraine*

Acute myocardial infarction (MI) occupies a special place in the structure of ischemic heart disease (IHD) incidence [1] and is one of the leading causes of mortality and disability of the able-bodied population [2,3].

According to literature, the presence of concomitant diabetes mellitus type 2 (DM) is associated with a high frequency of complications in patients with acute MI due to the development of repeated episodes of myocardial ischemia, left ventricular dysfunction, life threatening rhythm disorders, and thromboembolic events [4,5]. Presence of chronic subclinical inflammation is a condition combining the presence of cardiovascular pathology and metabolic disorders. This negative trend results in metabolic disorders associated with DM type 2, such as hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia, oxidative stress, which ultimately lead to endothelial damage [6,7]. Endothelial damage is now actively studied as a predictor of an unfavorable course of IHD [8,9].

The peculiarities of presentation and prognosis in patients with acute MI with concomitant DM type 2 have been studied in detail. The association of high mortality after a MI (3.9% and 11.3% respectively) during a year of follow-up was confirmed by the Euro Heart Survey on Diabetes (EHS-DH) and the Heart registry, but high prevalence was also reported for carbohydrate metabolism disorders from impaired glucose tolerance (22.4% to actual DM type 2 (44.9%) in the majority of patients with acute MI [10]. What is more, the incidence of cardiovascular events correlates with the severity of diabetes [10]. However, an active search for valid markers that could characterize complicated pathogenesis of atherothrombotic lesions of the coronary arteries endothelium has not yet been completed.

Calprotectin, a heterodimer formed by two calgranulins, is one of the factors involved in immune inflammation, which is currently engaging scientists' attention. This mediator is mainly expressed by myeloid cells including monocytes and neutrophils. In addition, there is information on the possibility of this parameter expression by endothelial cells [11] in response to immune inflammation, which leads to transendothelial accumulation of components in the focal point of the lesion [12].

The study of changes in the activity of calprotectin in patients with cardiac pathology, as well as in the presence of metabolic disorders, is the subject of scientific discussion, and information on this problem is controversial and scarce. Thus, Nijhuis showed an increase in the activity of circulating calprotectin as a marker of neutrophil activation in obese patients, with a subsequent decrease in its level in response to a decrease in body weight [13]. However, unlike the above-mentioned data, a study conducted by Mortensen [14] found no relationship between calprotectin level and metabolic abnormalities.

Aim is to assess the state of immune inflammation based on the study of serum calprotectin level, as well as to analyze the presence and character of links with carbohydrate metabolism parameters based on the study of blood glucose, insulin and insulin resistance in patients with acute MI and DM type 2.

Materials and methods. The study involved examination of 110 patients (mean age 65.25 ± 0.09 years) who underwent treatment at myocardial infarction department of Kharkiv City Clinical Hospital No.27 and Kharkiv Railway Clinical Hospital No.1. The main group included 64 patients (average age 65.31 ± 1.62 years) with acute MI and concomitant DM type 2. The comparison group consisted of 46 patients with acute MI without DM type 2 (mean age 65.19 ± 1.22 years). Groups were matched according to age and gender.

The design of the study implied primary laboratory examination of patients during the first day of the acute MI with ST segment elevation onset prior to percutaneous intervention or thrombolytic therapy and their distribution into groups depending on the presence or absence of concomitant DM type 2.

A complicated course of acute MI in the form of acute heart failure (pulmonary oedema) was found in 12 patients with DM type 2, and 8 patients in comparison group. Rhythm disturbances in patients with acute MI and DM type 2 was detected in the form of atrial fibrillation in 4 cases, extrasystolic arrhythmia was seen in 6 patients of this group. In the group with isolated acute MI, atrial fibrillation was observed in 3 patients, extrasystolic arrhythmia was found at the same number of patients (6 cases). Conduction disturbances were detected in the form of AV block of different degree, bundle branch block both left and right one in 10 patients with comorbidity of DM type 2 and acute MI, in 12 patients with isolated acute MI. Arterial hypertension was diagnosed either in 100% of patients in the main group or the comparison group. Duration of the DM type 2 according to the outpatient card was 3-10 years.

Blood glucose concentration was determined by glucose oxidase method. Insulin level was determined by immunoassay using test system EIA-2935, Insulin ELISA (Germany). Serum calprotectin level was established by immunoassay using the MRP8/14 ELISA KIT (Switzerland) test system.

The level of carbohydrate metabolism disruption was assessed by calculating homeostasis model assessment (HOMA), QUICKI, Caro indices of insulin resistance by the following mathematical formulas:

$$\text{HOMA Index} = (G_0 \times I_0) / 22.5$$

$$\text{Caro Index} = G_0 / I_0$$

where I_0 is fasting insulinemia (mcU/ml), G_0 is fasting glycemia (mmol/l)

$$\text{QUICKI Index} = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$$

where G_0 is fasting glycemia (mg / dl), I_0 is fasting insulinemia (mcU/ml).

The value of the insulin level ≥ 12 mcU/ml; HOMA index ≥ 2.6 ; QUICKI ≤ 0.331 ; Caro Index ≤ 0.33 indicates insulin resistance. Troponin I in serum was measured by ELISA.

Statistical analysis was performed using BIostat 3.4 statistical software. Estimation of the difference between the groups in the distribution of close to normal was carried out by parametric methods using Fisher's test (F). The presence of interlinks between the studied indices was determined by Pearson's cor-

Table. Indices of carbohydrate metabolism, calprotectin in patients with acute MI in the presence or absence of DM type 2

Index, unit of measurement	Patients with acute MI with DM type 2 n = 64	Patients with isolated acute MI n = 46	Statistical significance (p)
Calprotectin, ng/ml	7.77 ± 1.59	3.44 ± 0.48	<0.001
Troponin I, ng/ml	5.43 ± 1.26	3.96 ± 4.21	>0.05
Insulin, µU / ml	29.57 ± 0.67	2.46 ± 0.25	<0.01
Glucose, mmol/L	11.17 ± 0.56	4.62 ± 0.16	<0.01
HOMA index	12.61 ± 0.87	0.45 ± 0.05	<0.01
Caro index	0.32 ± 0.02	2.49 ± 0.61	<0.001
QUICKI index	0.31 ± 0.005	1.17 ± 0.12	<0.001

relation (R). The differences were considered statistically significant in $p < 0.05$.

Results and their discussion. Patients with acute MI in combination with DM type 2 were found to have a significant increasing of calprotectin by 25.9% ($p < 0.001$) compared to patients with acute MI without DM type 2. The results are presented in Table.

As for the level of insulin in serum, the concentration of this parameter in patients with combined course of acute MI and DM type 2 significantly exceeded those in patients with acute MI without DM type 2.

Assessment of carbohydrate metabolism revealed changes in the form of statistically significant increase in the concentration of fasting glucose in patients with acute MI in combination with DM type 2 by 41.8% when compared to patients with isolated acute MI.

The level of HOMA index in patients with acute MI and concomitant DM type 2 when compared to patients with isolated acute MI was also higher (differences are statistically significant, $p < 0.01$). Caro index, reflecting the sensitivity of tissues to insulin, showed changes in the form of reduction of this parameter in comorbidity of acute MI and DM type 2 compared to patients with isolated acute MI. Similar changes were obtained in QUICKI index, which was significantly lower in patients of the main group with comorbidity of acute MI and DM type 2.

Concentration of troponin I did not show reliable differences, the level of this parameter in patients with acute MI and DM type 2 completely corresponded to that in patients with isolated acute MI.

Patients involved in our study were found to have a damage of anterior wall of left ventricular in 57% of cases and the posterior wall in 43% of cases. A comparison of the content of calprotectin in patients with MI in combination with DM type 2 did not reveal any significant differences, depending on the location of the lesion of the myocardium. In patients with lesion of the anterior wall, the concentration of calprotectin was 7.68 ± 1.12 ng/ml, and in patients with posterior wall damage - 7.87 ± 1.31 ng/ml ($p > 0.05$).

The presence and character of the links between the studied parameters were assessed by correlation. Patients with acute MI in the presence of DM type 2 were found to have a positive correlation between serum calprotectin and insulinemia ($R = 0.57$; $p < 0.05$), HOMA index ($R = 0.52$; $p < 0.05$) and level of fasting glycemia ($R = 0.59$; $p < 0.05$). The obtained results indicate that an increase in immune inflammatory activity due to the proinflammatory parameter of calprotectin is accompanied by changes of carbohydrate homeostasis in the form of an increase in the insulin resistance degree in patients with acute MI and DM type 2.

Obtained results show that calprotectin level may be used as marker of insulin resistance progression. The further research

is need for investigation the predictive properties of those parameter which determines the relevance of scientific debate. The results obtained in our study do not contradict the data of other authors of the world medical community. Thus, the team of authors led by Ortega F. provided information on a relationship between calprotectin with chronic inflammation and metabolic disorders, such as a decrease in tissue sensitivity to insulin [15]. In addition, there are data [13] regarding an association of the concentration of circulating calprotectin with excessive body weight and obesity.

There was found direct correlation between serum calprotectin level and the troponin I concentration in patients with AMI and DM type 2 ($R = 0.64$; $p < 0.05$). This indicates the existence of a relationship between the activity of the prothrombotic indicator of calprotectin and the severity of myocardial damage in patients with AMI. High levels of calprotectin were found in the area of myocardial lesion [16]. In addition, a group of researchers led by Montagnana M. reported about early time of calprotectin occurrence after onset of the myocardial lesion [17]. What is more, there is information about possible prognostic properties of that marker, concerning survival of patients with coronary artery disease [16]. Thus, taking into account our data and results of other researchers it is possible to assume use of this parameter as a marker of myocardial ischemia due to its diagnostic properties together with troponin I. Further investigations are need.

Changes in the activity of calprotectin may be a common pathogenetic link that combines metabolic disorders and coronary artery disease. So high levels of calprotectin as a prothrombotic immune marker can be considered as a factor in the destabilization of coronary atherosclerosis and the progression of insulin resistance.

23% of patients with AMI and DM type 2 had a complicated course of the hospital's period of cardiovascular event. Thus, prospects of our studies will be the analysis of calprotectin dynamics, depending on the presence of complications in patients with MI.

Conclusions The presence of DM type 2 in patients with acute MI is accompanied by hyperglycemia and hyperinsulinemia, which is associated with an increase in the activity of immune inflammation due to calprotectinemia. High calprotectin concentration is interrelated with the degree of insulin resistance, determined using HOMA, and severity of cardiac ischemia.

REFERENCES

- Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – №3. – С. 45-52.

2. Коваленко В. М., Корнацкий В. М. Проблемы здоровья і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах (посібник) / В. М. Коваленко, В. М. Корнацкий [та ін.] // ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска». – К., 2016. – 261 с.
3. Кравчук Н. Г. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2013-2014 роки / Н. Г. Кравчук, І. Є. Стешенко, Н. Г. Руденко [та ін.] // Аналітично-статистичний довідник. – К.: 2015. – 325.
4. All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care data base / K. S. Taylor, C. J. Heneghan, A. J. Farmer [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36(8). – P. 2366-2371.
5. Шумаков В. А. Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В. А. Шумаков, И. Э. Малиновская, Л. П. Терешкевич, О. В. Волошина, Т. А. Крячок, И. А. Готенко, Л. Ф. Кисилевич // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – №6. – С. 28-32.
6. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease / Cristina M. Sena, Ana M. Pereira, Raquel Seica // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease*. – 2013. – Vol. 1832. – P. 2216-2231.
7. Endothelial dysfunction: the contribution of diabetes mellitus to the risk factor burden in a high risk population / Ketete Muluemebet, Cherqaoui Rabia, R. Maqbool Abid [et al.] // *J. Biomedical Science and Engineering*. – 2013. – Vol. 6. – P. 593-597.
8. Березин А. Е. Циркулирующие эндотелиальные апоптотические микрочастицы как новый маркер кардиоваскулярного риска (обзор литературы) / А. Е. Березин, П. Крузляк // *Український медичний часопис*. – 2014. – №5 (103). – С. 83-88.
9. The vascular endothelium and human disease / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol.9 (10). – P.1057-1069.
10. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart / M. Bartnik, L. Ryden, R. Ferrari [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25 (21). – P.1880-1890.
11. Striz I & Trebichavsky I. Calprotectin – a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiological Research* 2004 53 245–253.
12. Manitz MP, Horst B, Seeliger S, Strey A, Skryabin BV, Gunzer M, Frings W, Schonlau F, Roth J, Sorg C & Nacken W. Loss of S100A9 (MRP14) results in reduced interleukin-8-induced CD11b surface expression, a polarized microfilament system, and diminished responsiveness to chemoattractants in vitro. *Molecular and Cellular Biology* 2003 23 1034–1043.
13. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA & Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity* 2009 17 2014–2018.
14. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, Lindgaard B, Petersen AM, Taudorf S & Pedersen BK. Calprotectin – a novel marker of obesity. *PLoS ONE* 2009 4 e7419.
15. Francisco J Ortega, Mo'nica Sabater, Jose' M Moreno-Navarrete, Neus Pueyo, Patricia Botas1, Elias Delgado1, Wifredo Ricart, Gema Fru" hbeck2 and Jose' Manuel Ferna'ndez-Real. Serum and urinary concentrations of calprotectin as markers of insulin resistance and type 2 diabetes *European Journal of Endocrinology* (2012) 167 569–578
16. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma M, Sabatine MS, Gao H, Pradhan AD, Healy AM, Buros J, McCabe CH, Libby P, Cannon CP, Braunwald E, Simon DI. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy: thrombolysis in myocardial infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J*.2008;155:49–55. doi: 10.1016/j.ahj.2007.08.018.
17. Montagnana M., Danese E., Lippi G. Calprotectin and cardiovascular events. A narrative review. *Clin Biochem*. 2014 Aug;47(12):996-1001.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE METABOLISM VALUES AND CALPROTECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH REGARD TO CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Zhuravlova M., Ryndina N., Kravchun P.

Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine No.2; Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya, Ukraine

According to literature, the presence of concomitant diabetes mellitus type 2 (DM) is associated with a high frequency of complications in patients with acute myocardial infarction (MI) due to the development of repeated episodes of myocardial ischemia, left ventricular dysfunction, life threatening rhythm disorders, and thromboembolic events

Aim: to analyze the state of immuno-inflammation based on the study of calprotectin, as well as to assess the presence and nature of links with carbohydrate metabolism parameters based on the study of blood glucose, insulin and insulin resistance.

Patients with AMI in combination with DM 2 were found to have a significant increase in the level of calprotectin by 25.9% ($p < 0.001$) compared to patients with AMI without DM 2.

Assessment of carbohydrate metabolism rates revealed changes in the form of statistically significant increase in the concentration of fasting glucose in patients with AMI in combination with DM 2 by 41.8% ($p < 0.001$) when compared to patients with isolated AMI.

As for serum insulin, the level of this parameter when combined with the course of AMI and DM 2 significantly exceeded those in patients with AMI without DM 2.

The level of HOMA index in patients with AMI with concomitant DM 2 when compared to patients with isolated AMI was also higher (differences are statistically significant, $p < 0.01$).

The study showed a correlation between serum calprotectin and insulinemia ($R = 0.57$; $p < 0.05$), HOMA index ($R = 0.52$; $p < 0.05$), fasting glycemia ($R = 0.59$; $p < 0.05$) and troponin I level ($R = 0.64$; $p < 0.05$).

The obtained results indicate that the growth of immune inflammatory activity due to the proinflammatory parameter of calprotectin is accompanied by an increase in changes in carbohydrate homeostasis in the form of an increase in the degree of insulin resistance in patients with AMI and DM 2, and severity of cardiac ischemia.

Keywords: acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, calprotectin, insulin, troponin I.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И КАЛЬПРОТЕКТИНА У БОЛЬНЫХ
ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Журавлева М.И., Рындина Н.Г., Кравчун П.Г.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2,
клинической иммунологии и аллергологии им. академика Л.Т. Малой, Украина

Цель исследования - анализ состояния иммуновоспаления на основании изучения кальпротектина и оценка наличия и характера связей с показателями углеводного обмена на основании изучения уровня глюкозы крови, инсулина и степени выраженности инсулинорезистентности.

У больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД2) выявлено достоверное повышение уровня кальпротектина на 25,9% ($p < 0,001$) в сравнении с больными ОИМ без СД2.

Анализ показателей углеводного обмена выявил изменения в виде роста концентрации глюкозы натощак у больных ОИМ в сочетании с СД2 на 41,8% ($p < 0,001$) при сопоставлении с больными только ОИМ. Что касается уровня инсулина сыворотки крови, данный параметр при сочетании ОИМ

и СД2 достоверно превышал таковой у больных ОИМ без СД2. Уровень индекса НОМА у больных ОИМ с сопутствующим СД2 в сравнении с больными изолированным ОИМ также был выше (различия достоверны, $p < 0,01$).

Выявлены корреляционные связи между показателями кальпротектина сыворотки крови и инсулинемии ($R = 0,57$, $p < 0,05$), индексом НОМА ($R = 0,52$; $p < 0,05$), уровнем гликемии натощак ($R = 0,59$; $p < 0,05$) и тропонином I ($R = 0,64$; $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении аутоиммунной активности за счет провоспалительных параметров кальпротектина, которая вызывает усугубление кардиальной ишемии и изменения в работе системы углеводного гомеостаза в виде роста степени инсулинорезистентности у больных ОИМ в сочетании с СД2.

რეზიუმე

ნახშირწყლების ცვლის პარამეტრების და კალპროტექტინის ურთიერთკავშირი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით პაციენტებში

მ. ჟურავლეოვა, ნ. რინდინა, პ. კრავჩუნი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, აკადემიკოს ლ. მალლის სახ. შინაგანი მედიცინის №2
და კლინიკური იმუნოლოგიის და ალერგოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა იმუნური ანთების მდგომარეობის ანალიზი კალპროტექტინის შესწავლის გზით, აგრეთვე, ნახშირწყლების ცვლის პარამეტრებთან მისი კავშირის შეფასება სისხლში გლუკოზის, ინსულინის დონის და ინსულინრეზისტენტობის გამოხატულების ხარისხის გაკვლევის საფუძველზე.

პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, შაქრიანი დიაბეტის ტიპი 2-ის არმქონე პაციენტებთან შედარებით, აღინიშნება კალპროტექტინის დონის სარწმუნო ზრდა 25,9%-ით ($p < 0,001$).

ნახშირწყლების ცვლის მაჩვენებლების ანალიზით პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით უზმოდ გამოვლინდა გლუკოზის კონცენტრაციის ზრდა 41,8%-ით ($p < 0,001$), მხოლოდ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

ინსულინის დონე პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით სარწ-

მუნოდ აღემატება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის არმქონე პაციენტების პარამეტრებს.

НОМА-ს ინდექსი პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით სარწმუნოდ აღემატება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის არმქონე პაციენტების პარამეტრებს ($p < 0,01$).

დადგენილია კორელაციური კავშირი სისხლის შრატის კალპროტექტინისა და ინსულინემიას ($R = 0,57$; $p < 0,05$), НОМА-ს ინდექსს ($R = 0,52$; $p < 0,05$), უზმოდ გლიკემიის დონეს ($R = 0,59$; $p < 0,05$) და ტროპონინ I-ს შორის ($R = 0,64$; $p < 0,05$).

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ აუტოიმუნური აქტივობის ზრდას კალპროტექტინის პროანთებითი პარამეტრების ხარჯზე თან ახლავს კარდიული იშემიის სიმძიმისა და ნახშირწყლების ცვლის პოზიტივობის სისტემის მუშაობის ცვლილებების მატება ინსულინრეზისტენტობის დონის ზრდის სახით პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით.

EUROPEAN CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY SURVEY II: COMPARISON OF RESULTS IN GEORGIA WITH OTHER COUNTRIES

¹Papiashvili G., ¹Machitidze G., ²Linde C., ³Normand C., ³Dickstein K.

¹Jo Ann Medical Center, Tbilisi, Georgia; ²Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Heart and Vascular Theme, Stockholm, Sweden; ³University of Bergen, Department of Internal Medicine, Department of Cardiology, Stavanger, Norway

Cardiac resynchronisation therapy (CRT) is an important treatment modality for patients with heart failure with a reduced ejection fraction and interventricular conduction delay [1,2]. Large clinical trials [3-8] have established the role of CRT in reducing heart failure hospitalisations and improving symptoms, left ventricular (LV) function and mortality. Current guidelines [1,2] are consistent in support of CRT for patients with New York Heart Association (NYHA) class II, III and ambulatory class IV heart failure, reduced LV ejection fraction and QRS prolongation, particularly left bundle branch block [1,2]. The current challenge facing medical practitioners is to maximize the rate of patients, who respond to CRT and the magnitude of that response [9]. Current areas of interest for achieving these goals include improving patient selection [10], individualising LV lead placement and application of new technologies [11] and techniques for CRT delivery.

The first CRT Survey [12] was a 6-monthlong study of patients receiving CRT therapy which was conducted between 2008 and 2009 by the European Society of Cardiology (ESC) in cooperation with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the Heart Failure Association (HFA), the results of which were published in 2009 [13]. This first CRT Survey was based on data from 13 countries with 2438 implantations and provided valuable insights into current clinical practice in this field.

Material and methods. CRT Survey II was designed by Heart Failure Association (HFA) and European Heart Rhythm Association (EHRA) and investigators from 47 ESC member countries were invited to participate from which 42 agreed to participate. The survey was conducted from October 2015 to December 2016 in 42 ESC member countries [14].

The national coordinators were responsible for obtaining national Institutional Review Board approval, recruiting centers in their country and distributing information from scientific committee to their implanters. The participating centers completed one-time site questionnaire about their hospital type and size, population served, infrastructure, facilities and implantation procedures. As for the electronic case-report form, implanting centers were asked to complete web-based data collection form, which included information on patient characteristics, investigations, implantation procedures and complications during the index hospitalization [14].

The form was initiated prior to the implantation procedure to ensure reporting both successful and non-successful implants. The data collection, management, and analysis in both the first CRT Survey and the CRT Survey II was conducted by Institut für Herzinfarktforschung in Ludwigshafen. The 11 088 patients enrolled represented 11% of the total number of expected implantations in participating countries during the survey period; 32% of patients were aged ≥ 75 years, 28% of procedures were upgrades from a permanent pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator and 30% were CRT-P rather than CRT-D. Most patients (88%) had a QRS duration

≥ 130 ms, 73% had left bundle branch block and 26% were in atrial fibrillation at the time of implantation. Large geographical variations in clinical practice were observed.

Survey Population. All consecutive hospitalized patients with new implantation of CRT-P or CRT-D device or upgrades from an implantable cardioverter-defibrillator or permanent pacemaker were included in the survey.

Results and their discussion. We compared the outcome data of the CRT Survey II with the Georgian cohort.

24 patients were enrolled from 2 participating medical centers of Georgia in the CRT Survey II.

In Georgia, the number of first attempts for CRT implantation was 92.3%, number of second attempts was 7.7%, and number of third attempts was 0%. The number of first implantations was 91.7%, number of second implantations was 8.3% and there were no third implantations (0%).

According to demographics, the median age of patients in Georgian registry was 66 years, from which 45.8% was younger than 65 years, 41.7% of patients was aged between 65-75 years and 12.5% was older than 75 years. From 24 patients, there were 16 (66.7%) males and 8 (33.3%) females.

Elective admission occurred in 23 (95.8%) cases and 2 patients had been referred from another medical center (8.3%). None of the patients had been enrolled in clinical trials.

Primary HF aetiology was non-ischaeamic cardiomyopathy - in 14 out of 24 (58.3%) cases, compared to 49.8% in all other countries ($p=0.58199$). while ischaemic cardiomyopathy was found in 9 (37.5%) patients and in 1 (4.2%) patient, the HF was caused by other cause.

37.5% of patients had a history of myocardial infarction, 33.3% of patients had undergone revascularization procedures (PCI/CABG) and 62.5% was known to be hypertensive.

Despite multiple similarities, also substantial differences are noted when comparing the Georgian data to the all other countries. The percentage of elective admission was higher in Georgia, than in all other countries: 95.8% versus 76.9% ($p=0.02783$). Referral rate from other medical centers was lower in Georgia, than in all other countries: 8.3% versus 25.4% ($p=0.05534$).

One of the most notable differences was the prevalence of atrial fibrillation in past medical history, which was 20.8% in Georgian population and 40.9% in all other participant countries ($p=0.04598$).

Another important difference was a relatively low prevalence of valvular heart disease in Georgian population, which was 8.3% as opposed to 27.2% in all other countries ($p=0.03775$).

Furthermore, none of Georgian population patients had undergone cardiac valve surgery or procedure, while 31.6% of European population patients had a history of one of them ($p=0.05465$).

Percentage of patients with obstructive lung disease or anemia was 8.3% and 8.3% in Georgian population, while numbers of 12.0% ($p=0.57643$) and 15.0% ($p=0.35844$) was observed in all other countries, respectively. 25% of patients in Georgia had chronic kidney disease (eGFR <60), which was

Table. Demographic Data

	Georgia	All other countries	P-value
N of patients	24	11064	
<i>Demographics</i>			
Age (year)	63.4±10.6 (n=24)	68.5±10.8 (n=11015)	0.02079
Age <65	45.8% (11/24)	31.5% (3467/11015)	
65<age<75	41.7 (10/24)	36.5% (4015/11015)	
Age ≥75	12.5% (3/24)	32.1% (3533/11015)	
<i>Gender</i>			
Male	66.7% (16/24)	75.7% (8350/11028)	0.30187
Female	33.3% (8/24)	24.3% (2678/11028)	
<i>Primary HF aetiology</i>			
Ischaemic	37.5% (9/24)	44.5% (4866/10929)	0.58199
Non-ischaemic	58.3% (14/24)	49.8% (5439/10929)	
Other	4.2% (1/24)	5.7% (624/10929)	
<i>Past history and major comorbidity</i>			
Miocardial infarction	37.5% (9/24)	36.2% (3948/10902)	0.89679
<i>Prior revascularization (PCI/CABG)</i>			
Hypertension	62.5% (15/24)	63.9% (6947/10876)	0.88864
Atrial fibrillation	20.8% (5/24)	40.9% (4454/10896)	0.04598
Valvular heart disease	8.3% (2/24)	27.2% (2966/10896)	0.03775
Obstructive lung disease	8.3% (2/24)	12.0% (1313/10898)	0.57643
Diabetes	0.0% (0/24)	31.5% (3428/10897)	0.00091
Anemia	8.3% (2/24)	15.0% (1638/10892)	0.35844
Chronic kidney disease (eGFR<60)	25.0% (6/24)	31.1% (3389/10883)	0.51638
HF hospitalization during past year	91.7% (22/24)	46.4% (5056/10893)	<.00001
<i>Pre-implant clinical evaluation</i>			
<i>NYHA class</i>			
I	0.0% (0/24)	3.4% (370/10824)	0.00051
II	8.3% (2/24)	37.7% (4081/10824)	
III	79.2% (19/24)	54.4% (5890/10824)	
IV	12.5% (3/24)	4.5% (483/10824)	
<i>BMI (kg/m²)</i>			
Underweight (BMI<18.5)	0.0% (0/24)	1.0% (102/10450)	0.07938
Normal weight (18.5≤BMI<25)	33.3% (8/24)	27.9% (2916/10450)	
Pre-obesity (25≤BMI<30)	58.3% (14/24)	41.6% (4344/10450)	
Obesity (BMI≥30)	8.3% (2/24)	29.6% (3088/10450)	
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.3±6.3 n=24	73.6±11.5 n=10678	
Systolic blood pressure (mmHg)	116.3±16.8 n=24	124.8±18.9 n=10681	

observed in 31.1% of all other participant countries' population (p=0.51636). Notably, there were no diabetic patients among the Georgian population as opposed to 31.5% of diabetic patients in all other countries (p=0.00091).

Interestingly, the vast majority of Georgian population patients (91.7%) had been hospitalized for HF during the past year, while only 46.4% of patients had been hospitalized in all other countries (p<.00001).

Percentage of previous device implantations was also notably different: 8.3% in Georgian population as opposed to 27.9% in all other countries ($p=0.03288$). One possible explanation for this might be a generally low rate of cardiac device implantations in Georgia.

Notable differences were noted in pre-implant clinical evaluation: In Georgian population, 0% of patients were in NYHA I, 8.3% were in NYHA II, 79.2% in NYHA III and 12.5% in NYHA IV, as opposed to 3.4% of patients in NYHA I, 37.7% in NYHA II, 54.4% in NYHA III and 4.5% in NYHA IV for all other countries ($p=0.00051$).

Important differences were observed in pre-implant ECG analysis results: The median intrinsic QRS duration was 171 ms in Georgian population versus 160 ms in all other countries ($p=0.00090$). The 5th and 95th percentiles were 140 and 240 ms in Georgian population versus 108 and 200 ms in all other European countries, respectively ($p=0.00090$).

As for QRS morphology, only LBBB was found in all of Georgian population patients (100%), while 75.2% of patients from all other countries had only LBBB on their ECG ($p=0.00490$), 6.6% had only RBBB ($p=0.19214$) and 18.2% had other types of conduction abnormalities ($p=0.02090$).

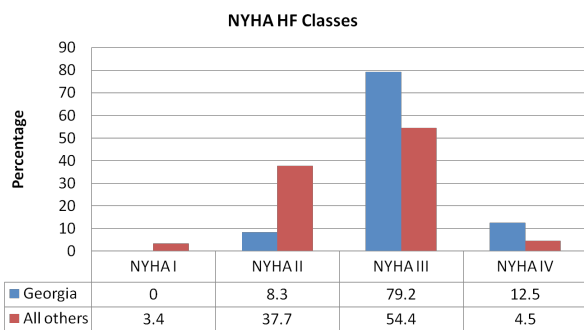


Fig. 1 Distribution of NYHA class

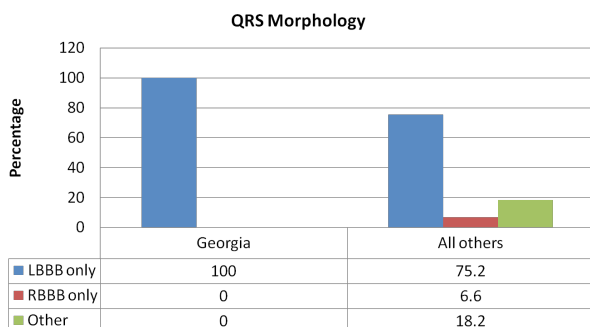


Fig. 2 QRS morphology

Heart failure with wide QRS was the indication for CRT implantation in 100% of Georgian population patients, but it was so in only 59.9% of the patients from all other European countries ($p=0.00006$).

Interesting differences were also noted in preimplant imaging used to determine CRT indication: 100% of Georgian population patients only echocardiography was used, while in all other European countries in addition to echocardiography which was performed in 97.7% of patients ($p=0.44758$), several other imaging modalities were used: cardiac MRI (9.8%; $p=0.10577$), CT scan (1.5%; $p=0.54427$), scintigraphy (3.7%; $p=0.33860$), scar evaluation to influence LV lead placement (3.0%; $p=0.39000$).

According to device types, all of the implanted devices were CRT-Ds in Georgia (100%), no CRT-P devices were implanted. In all other European countries, 30.3% were CRT-Ps and 69.7% were CRT-D devices ($p=0.00124$).

In Georgia, 45.8% of devices were implanted in cathlab, 50% were implanted in dedicated EP lab and 1 device (4.2%) was implanted in an operating theatre.

In contrast, in all other countries, 25.2% of devices were implanted in cathlab, 30.6% were implanted in dedicated EP lab, 33.5% were implanted in device implantation lab, 10.1% in an operating theatre and 0.5% in other departments ($p=0.00039$).

RV lead was exclusively implanted as the first lead in Georgian population. In all other countries, RV lead was implanted first in 83.5% of cases but in 16.5%, LV lead was implanted first ($p=0.02941$).

Lead types were almost exclusively bipolar (95.8%) in Georgian population patients, with only one case of unipolar lead implantation (4.2%), no multipolar leads were used. In contrast, multipolar leads were implanted in 57.2% of patients in all other countries, bipolar leads were implanted in 42.1% and unipolar leads used in 0.7% of patients ($p<.00001$).

Periprocedural complication rate was much higher in Georgian population: 23.1% versus 5.5% in all other countries ($p=0.00009$). Coronary sinus dissection was the most common complication in both groups: 50% of complications in Georgian population and 34.2% of complications in all other countries ($p=0.41727$).

Important differences were noted in device programming: while the rates of AV programming performed prior to discharge were similar: 58.3% in Georgian and 57.9% for all other countries, VV programming was performed prior to discharge in 87.5% of Georgian population versus 56.3% in all other countries ($p=0.00208$). Device-based software optimization for AV or VV rates were also largely different: 4.2% in Georgian population versus 36.5% in all other European countries ($p=0.00102$).

Total length of hospital stay was notably shorter in Georgian population, than in all other European countries: median 2 versus 3 days, 5th and 95th percentile: 1 and 9 versus 1 and 20 days ($p=0.00116$).

In all other countries, 29.9% of devices were planned to be monitored remotely, while no telemetry was planned to be used in Georgian population patients ($p=0.00138$).

The CRT Survey II provided valuable insights into clinical practice of providing cardiac resynchronization therapy across different European countries. This data shows that there are substantial differences and the practice is not homogenized. We can speculate that the national differences in availability of resources, reimbursement policies, availability of trained and experienced personnel, awareness of current clinical practice recommendations and diagnostic and treatment modalities contribute to the heterogeneity of the clinical practices. Specifically the underutilization of multipolar LV leads and pre-implant imaging modalities other than standard echocardiography clearly reflects the lack of reimbursement and resource availability. No patients with diabetes in Georgian population is probably due to the general low number of patients included in the Survey. The fact that the patients from Georgia had only LBBB should probably reflect the stricter selection criteria for CRT implantation. Higher number of complications probably is the result of the lack of experienced operators which itself is the consequence of no reim-

bursement for CRT devices which results in very low number of CRT implantations in general and the underutilisation of newer, safer and more effective materials for implantation.

In conclusion, we might say, that despite CRT II Survey analysis shows us some similarities, there are also multiple, notable differences between Georgian population and all other European countries' data, which can be explained by a number of socio-economic or healthcare-related factors.

REFERENCES

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *EP Europace*, 2013; 15 (8); 1070–1118.
2. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll. Cardiol.* 2012; 60:1297–3133.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med.* 2001; 344:873–80.
4. Abraham WR, Fisher WG, Smith A et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl. J Med.* 2002;346:1845–53.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 350:2140–50.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539–49.
7. Birnie DH, Ha A, Higginson L et al. Impact of QRS morphology and duration on outcomes after cardiac resynchronization therapy: Results from the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail.* 2013;6:1190–8.
8. Linde C, Abraham W T, Gold MR et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll. Cardiol.* 2008;52:1834–43.
9. Jeroen J. Bax, Gabe B. Bleeker, Thomas H. Marwick, Sander G. Molhoek, Eric Boersma, Paul Steendijk, Ernst E. van der Wall, Martin J. Schalij, Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44(9): 1834-1840.
10. Zweerink A., Wu L., de Roest G.J., Nijveldt R., de Cock C.C., van Rossum A.C., Allaart C.P. C.P. Improved patient selection for cardiac resynchronization therapy by normalization of QRS duration to left ventricular dimension. *EP Europace* 2017; 19(9): 1508–1513.
11. Vivek Y. Reddy, Marc A. Miller, PetrNeuzil, Peter Søgaard, Christian Butter, Martin Seifert, Peter Paul Delnoy, Lieselot van Erven, Martin Schalji, Lucas V.A. Boersma, Sam Riahi, Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study, *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 69(17): 2119-2129.
12. Bogale N., Priori S., Cleland J., Brugada J., Linde C., Auricchio A., van Veldhuisen D., Limbourg T., Gitt A., Gras D. et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(1): 61–73.
13. Dickstein K., Bogale N., Priori S., Auricchio A., Cleland J., Gitt A., Limbourg T., Linde C., van Veldhuisen D., Brugada J. On behalf of the Scientific Committee and National Coordinators; The European cardiac resynchronization therapy survey. *European Heart Journal* 2009; 30(20): 2450–2460.
14. Dickstein K., Normand C., Anker S.D., Auricchio A., Blomström-Lundqvist C., Bogale N., Cleland J., Filippatos G., Gasparini M., Gitt A., Hindricks G., Kuck Karl-Heinz, Ponikowski P., Stellbrink Ch., Ruschitzka F., Linde C. European Cardiac Resynchronization Therapy Survey II: rationale and design. *EP Europace* 2015; 17(1): 137–141.

SUMMARY

EUROPEAN CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY SURVEY II: COMPARISON OF RESULTS IN GEORGIA WITH OTHER COUNTRIES

¹Papiashvili G., ¹Machitidze G., ²Linde C., ³Normand C., ³Dickstein K.

¹Jo Ann Medical Center, Tbilisi, Georgia; ²Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Heart and Vascular Theme, Stockholm, Sweden; ³University of Bergen, Department of Internal Medicine, Department of Cardiology, Stavanger, Norway

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an important treatment modality for patients with heart failure with a reduced ejection fraction and interventricular conduction delay which is supported by current guidelines from major medical societies.

One of the largest international clinical practice surveys regarding the CRT - CRT Survey II was conducted from October 2015 to December 2016 in 42 ESC member countries. We compared the outcome data of the CRT Survey II with the Georgian

cohort, where 24 patients were enrolled from 2 participating medical centers of Georgia. Despite CRT II Survey analysis did show us some similarities, there were also multiple, notable differences between Georgian population and all other European countries' data, which can be explained by a number of socio-economic or healthcare-related factors.

Keywords: Cardiac resynchronization therapy, CRT Survey II, Georgia.

РЕЗЮМЕ

ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПРОС II ПО СЕРДЕЧНОЙ РЕЗИНХРОНИЗАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ:
СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ГРУЗИИ С ДРУГИМИ СТРАНАМИ

¹Папашвили Г., ¹Мачитидзе Г., ²Линде Ц.М., ³Норманд К., ³Дикстейн К.

¹Медицинский центр им. Джо Энн, Тбилиси, Грузия; ²Каролинская университетская клиника и Каролинский институт, сердечно-сосудистая тема, Стокгольм, Швеция; ³Университет Бергена, департамент внутренней медицины, департамент кардиологии, Ставангер, Берген, Норвегия

Сердечная ресинхронизирующая терапия (CRT) является важным методом лечения пациентов с сердечной недостаточностью с уменьшенной фракцией выброса и нарушением межжелудочковой проводимости, что подтверждается действующими рекомендациями основных медицинских обществ.

Одно из крупнейших клинических исследований в отношении CRT - CRT Survey II было проведено с октября 2015 года по декабрь 2016 года в 42 странах-членах ESC.

Мы сравнили результаты обследования CRT II грузинской когорты, где 24 пациента были зачислены из 2 участвующих медицинских центров Грузии.

Несмотря на то, что анализ CRT II Survey показал некоторые сходства, были отмечены многочисленные различия между данными грузинского населения и всех других европейских стран, что можно объяснить рядом социально-экономических или связанных с здравоохранением факторов.

რეზიუმე

საქართველოში გულის რესინქრონიზატორული თერაპიის შედეგების შედარება სხვა ქვეყნებში მიღებულ შედეგებთან (ევროპული გამოკითხვა CRT Survey II)

¹გ. პაპიაშვილი, ¹გ. მაჩიტაძე, ²ს. ლინდე, ³კ. ნორმანი, ³კ. დიკსტეინი

¹ჯო ენის სამედიცინო ცენტრი, თბილისი, საქართველო; ²კაროლინსკის საუნივერსიტეტო კლინიკა და კაროლინსკის უნივერსიტეტი, გულის და სისხლძარღვთა თემა, სტოკჰოლმი, შვედეთი; ³ბერგენის უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი; კარდიოლოგიის დეპარტამენტი, სტავანგერი, ნორვეგია

გულის რესინქრონიზატორული თერაპია (CRT) წარმოადგენს დაქვეითებული განდევნის ფრაქციით მიმდინარე გულის უკმარისობის და პარკუტოზის გამტარებლობის დარღვევის მქონე პაციენტების სამკურნალო მნიშვნელოვან თერაპიას, რომელსაც აქვს თანამედროვე, ავტორიტეტული სამედიცინო საზოგადოებების გაიდლაინების მხარდაჭერა.

ერთ-ერთი უდიდესი კლინიკური კვლევა გულის რესინქრონიზატორული თერაპიის შესახებ - CRT Survey II ჩატარდა ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების (ESC) წევრ 42 ქვეყანაში და მიმდინარეობდა 2015

წლის ოქტომბრიდან 2016 წლის დეკემბრამდე. ჩვენ შევადარეთ აღნიშნული კვლევის საბოლოო მონაცემები ქართული კოჰორტის მონაცემებს, რომელშიც ჩართული იყო 24 პაციენტი 2 ქართული სამედიცინო ცენტრიდან.

მიუხედავად იმისა, რომ CRT Survey II კვლევამ გვჩვენა გარკვეული მსგავსებები, ასევე აღინიშნა მრავალი შესამჩნევი განსხვავება ქართულ და სხვა ევროპული ქვეყნების მონაცემებს შორის, რაც შესაძლებელია აიხსნას სხვადასხვა სოციო-ეკონომიკური ან ჯანდაცვასთან ასოცირებული ფაქტორებით.

METOPROLOL SUCCINATE: GENETIC ASPECTS OF INDIVIDUAL SENSITIVITY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH OBESITY AND CHRONIC HEART FAILURE

Gasanov Iu., Rudyk Y.

Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine

The cornerstone of modern medicine in general, and therapy, cardiology in particular, is the problem of comorbidity, one of the most common of which is the combination of chronic heart failure (CHF) and obesity [1]. The presence of concomitant pathology tends doctors to polipramaze, simultaneous administrations of several pharmacological agents, but the multiplicity of their effects in combination, and various aspects of pharmacodynamics and pharmacokinetics for the comorbidity of diseases, require further study [2-4]. Although beta-adrenoblockers (BAB), in particular, metoprolol succinate, have been widely used in CHF pharmacotherapy, the efficacy and dosage principles, taking into account the pharmacogenetic profile of the patient, have not been studied sufficiently.

Aim - optimization of the treatment of obesity and CHF patients by identifying key factors for the progression of cardiac decompensation and the principles of using metoprolol succinate, taking into account pharmacogenetic aspects in the complex treatment of this comorbidity.

Material and methods. In a prospective randomized dynamic interventional study for one year, on the basis of the Government Institution «L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» 127 patients with CHF 2nd-3rd stages, 1st-4th functional class by New York Heart Association (NYHA) at the age of 32-87 (61 [57; 65]) years were examined, including 93 men and 34 women. The criteria for inclusion in the study were: age over 18; the presence of CHF of the 2nd-3rd stage of ischemic or hypertensive genesis with sinus rhythm and progressive systolic dysfunction of the left ventricle requiring the use of BAB; absence of contraindications for the administration of BAB, inflammatory and neoplastic conditions, etc., conditions that could significantly affect the results of the study. Exclusion criteria — reluctance to start or continue the study; the presence or development of conditions that could distort the results of the study.

Clinical signs are provided with a score on the scale of clinical symptoms (SOCS), body mass index (BMI). In order to assess the exercise tolerance, a 6-minute test walk was conducted. As psychosocial indicators, the results of the Minnesota questionnaire use were applied.

Central hemodynamics was studied by doppler and echocardiography (Vivid 3, General Electric, USA). Following parameters were assessed: values of the left diastolic size of the left ventricle, left systolic left ventricular size, the thickness of the interventricular membrane, the thickness of the left wall of the left ventricle, the left atrium, the right ventricle, right atrium, maximum speed of early (E) and late (A) diastolic filling, left ventricular ejection fraction (LV EF); left ventricular myocardial mass.

The variability of the heart rate was evaluated using Holter monitoring (Cardiosens, KhAI Medica, Ukraine). In particular, the following indicators were studied: standard deviation of average R-R duration (SDNN); percentage of the total number of successive pairs of R-R intervals that differ by more than 50 ms (pNN 50); total power of the spectrum (TP); measure of the power of low-frequency (0.04-0.15 Hz) neurohumoral regulation effects, which is associated mainly with the sympathetic and partially parasympathetic regulatory unit (LF); the measure

of the power of high-frequency (0.15-0.40 Hz) neurohumoral regulation effects, which is associated mainly with the parasympathetic link of regulation (HF); the index of symmetric interaction of LF/HF [11].

The content of insulin and NT-proBNP in serum was assessed by immunoassay using Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) and NTproBNP-IFA-BEST reagents (Vector-Best, Russia). Measurement of optical density and calculation of the results were carried out by a semi-automatic immunoassay analyzer "Immunochem-2100" (USA). The glucose content was determined using glucose oxidase method using SpinLab reagents, Ukraine by the semi-automatic biochemical analyzer CHEM-7 (Erba Diagnostics Mannheim GmbH, Germany). Insulin resistance was characterized by the model HOMA-IR = glucose (mmol/l)×insulin (μS/ml)/22.5.

Investigation of the allele polymorphism of the G1846A gene of CYP2D6 was carried out by real-time polymerase chain reaction using the kit of reagents "G1846A of the gene CYP2D6 4 rs 3892097" produced by Synthol (Russia). Amplification and allelic discrimination were performed using the CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Singapore) product detection system for real-time polymerase chain reaction products.

Metoprolol succinate was administered according to a standard titration schedule every 2 weeks from 12.5 mg to 100-200 mg. The design assumed two control points (CP): CP1 – before the start of metoprolol succinate; CP2 – one year after the regular use of the drug in the target dose. In addition, patients in the complex treatment of CHF received angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aldosterone antagonists, diuretics etc.; according to the structure of the therapy, all groups were comparable.

The preliminary assessment of the character of the distribution of indicators by the visual method and using the Shapiro-Wilk W test criterion found that it is significantly different from the normal one; it prompted the further use of non-parametric statistics [5]. Comprehensive evaluation of the data is done by means of factor analysis by the method of the main components, followed by varimax-rotation of the factor axes [5]. A comparative analysis of certain clinical criteria using the sequential analysis of Wald A.A. in the modification of Gubler E.V. allowed to determine the diagnostic value, the prognostic value and the force of the influence of factors on the difference between the parameters of clinical groups and prognostic factors [6-8]. The main criteria for assessing the predictive value of individual clinical signs were: the influence of the factor (η^2 ; %), its informativeness (I; bit), which were determined by the standard method [9]. The following indicators of diagnostic value were calculated: sensitivity (the ratio of truly positive (TP) to the sum of truly positive and false negative (FN) results), specificity (the ratio of true negative (TN) to the sum of true negative and false positive (FP) results), positive predictive value (the ratio of truly positive (TP) to the amount of truly positive and FP results), the negative predictive value – the ratio of TN to the amount of TN and FN. The results were statistically plausible with $p < 0.05$.

Maintaining the data bank of the study, baseline calculations of the derivatives, frequency characterization of the signs, the

construction of the diagrams were carried out using the software Microsoft Access, Microsoft Excel 2010 (license number 01631-551-3027986-27852), all calculations carried out by means of Statsoft Statistica 8.0 (license number STA862D175437Q).

The study was approved by the Bioethics Commission of the Government Institution «L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Protocol No. 16, December 16, 2013).

Results and their discussion. In order to integrate assessment of clinical, genetic, echocardiographic, biochemical parameters, data on heart rate variability and quality of life related to health, as well as the results of treatment of obese patients and chronic heart failure using metoprolol succinate, a logical and statistical analysis was performed as the basis for the development of the latest diagnostic and therapeutic and prophylactic measures. Complex assessment in order to find multiple interconnections between variables in an array of all available data was performed by factor analysis. To this end, some qualitative (categorical) indicators have been converted quantitatively to their score.

The analysis included indicators, based on the interrelations between them, four factors were identified, which in aggregate explained the variability of empirical data (Table 1).

The analysis of data in Table 1 showed that among the variables some constellations took place - 76.8% of all fluctuations and changes observed in empirical data due to the effect of the first two factors. Factors 3, 4, to a lesser extent, influenced the variability of indicators. Table 2 shows the factor loads of these two significant factors.

Taking into account the range of indicators that load each of the factors, factor 1 was given the name «clinical-hemodynamic factor», factor 2 was called «anthropogenic demographic factor».

Graphical reproduction of the condition of the contingent of patients with obesity and without factors in the coordinates is performed. The distance between the indicators reflects the degree of difference between them (directly proportional to the $\frac{3}{4}$ the greater the distance between the indicators, the more pronounced the differences between them), according to certain factors.

Taking into account the components that loaded the factors, the above provisions can be interpreted as follows: for patients obese obese obesity is characterized by a relatively high severity of structural and functional changes in the heart and blood vessels. On the other hand, anamnestic burden, anthropo-demographic indicators, etc. (Table 2) are of paramount importance for normal body weight.

Thus, as a result of the conducted factor analysis, two main factors have been identified, the joint action of which explains 76.8% of the variability of indicators in patients with obesity and chronic heart failure. Factor estimates for the most potent «clinically-hemodynamic» and «anthropo-demographic» factors with a high degree of reliability distinguished groups of patients with obesity and normal body weight.

For the use of research results in order to stratify risk by 24 clinical signs, informative indicators and their predictive value are calculated (Table 3).

According to the study of the frequency of individual factors and the prognostic value of each of the criteria, a prognostic protocol for assessing the further prediction of the success of metoprolol succinate in the treatment of obese patients and chronic heart failure was worked out.

Structurally, the protocol has the form of a table that includes the signs and their corresponding predictive coefficients and the scale of estimation of the result of forecasting.

Table 1. Ranking of the most powerful factors influencing variability of indicators in patients with obesity and chronic heart failure

Factors	The power of the explained influence on the variability of indicators,%
Factor 1	43,0
Factor 2	33,8
Factor 3	12,6
Factor 4	10,5
Total	100,0

Table 2. Features of the structure of factor load factors in patients with chronic heart failure with obesity and without

Parameters	Obesity		Normal weight	
	Factor 1	Factor 2	Factor 1	Factor 2
1. Age	-0.202	0.948*	-0.212	0.924*
2. Heart failure anamnesis duration	-0.204	0.853*	-0.273	0.815*
3. BMI	-0.055	-0.972*	0.267	0.220
4. Intensity of clinical signs by scale	0.211	-0.533	0.295	-0.233
5. Quality of life	-0.898*	-0.077	0.692	0.099
6. 6-minutes walk test	0.610	0.633*	-0.534	-0.104
7. LV end-diastolic dimension	0.893*	-0.113	0.877*	-0.283
8. LV end-systolic dimension	0.933*	-0.124	0.921*	-0.170
9. atrial septum thickness	-0.713*	0.097	0.367	0.586
10. LV posterior wall thickness	-0.904*	-0.282	0.533	0.552

note: * - difference is evident by $p < 0.05$

Table 3. Rank distribution, prognostic value and information capacity for efficacy of metoprolol succinate in a treatment of patients with obesity and chronic heart failure

Factor rank	Parameters	Grades	p	Information capacity (bit)	Prognostic value (pat)	Influence power (%)
1	Polymorphism of G1846A gene CYP2D6	G1846A	<0.01	3.190	-3.7	38
		G1846G		1.392	+6.8	
2	Heart rate, c ⁻¹	> 80	<0.01	2.204	-3.7	33
		≤ 80		2.138	+7.0	
3	Left ventricle myocardial mass	above norm	<0.01	0.720	-4.0	29
		norm		1.137	+7.0	
4	Left ventricle end-diastolic size	norm	<0.01	0.097	+2.2	18
		above norm		0.136	-1.4	
5	BMI	20.0–25.9	<0.01	0.404	+3.9	28
		26.0–27.9		3.173	+9.7	
		above 27.9		1.137	-4.0	
6	Heart failure stage	2B	<0.01	0.404	-4.0	21
		2A		1.137	+3.9	
7	6-minutes walk test distance	below norm	<0.01	0.319	-1.7	19
		norm		0.479	+1.2	
8	Heart failure functional class	3 rd , 4 th	<0.01	0.374	-1.2	18
		1 st , 2 nd		0.047	+1.7	
9	Duration of heart failure	below 9 years	<0.01	0.131	+3.3	16
		9 years and more		0.496	-7.3	
10	Left ventricle ejection fraction	above 55 %	<0.01	0.706	+1.9	11
		45–55 %		0.274	+1.6	
		below 45 %		0.262	-2.9	
11	LF/HF	below 1.9	<0.01	0.009	-0.9	9
		1.9–3.5		0.137	+1.4	
12	HOMA-IR	2.77 and more	<0.01	0.262	-2.9	9
		below 2.77		0.317	+3.4	
13	E/A	deviation from norm	<0.01	0.084	-0.8	8
		norm		0.008	+0.1	
14	TP	above 3000	<0.05	0.070	-1.2	7
		3000 and less		0.078	+0.7	
15	Age	60 years and more	<0.05	0.011	-0.6	7
		below 60 years		0.017	+1.1	
16	Intensity of clinical signs	3 points and more	<0.05	0.061	-1.1	7
		below 3 points		0.083	+2.2	
17	Right atrium diameter	2.6 mm and more	<0.05	0.072	-1.0	5
		below 2.6 mm		0.163	+1.8	
18	Quality of life	abnormal	<0.05	0.004	-0.2	5
		normal		0.494	+3.8	

19	pNN 50	below 76	<0.05	0.028	-0.1	5
		76 and above		0.041	+2.0	
20	Left ventricle end-systolic size	norm	>0.05	0.378	+0.3	4
		deviation from norm		0.297	-0.8	
21	Left ventricle posterior wall thickness	deviation from norm	>0.05	0.371	-1.7	3
		norm		0.014	+0.7	
22	Interventricle septum thickness	deviation from norm	>0.05	0.001	-0.1	3
		norm		0.088	+0.6	
23	Gender	woman	>0.05	0.002	-0.2	3
		man		0.008	+0.7	
24	Left atrium diameter	deviation from norm	>0.05	0.002	-0.2	3
		norm		0.008	+0.7	

For each clinical sign it determines its presence or absence, and the corresponding prognostic factors add.

The threshold for choosing one of the two hypotheses was 19.8, which is defined according to the formula $(1-\alpha)/\beta$, where α is a permissible error of the first kind (the error of the passage of the development of an unwanted exit, it was chosen more rigorously - 0.01); β is an acceptable error of the second kind (erroneous prediction of an unwanted exit, it was chosen less rigidly - 0,05).

For the achievement of the threshold of the coefficients using the scale, the risk group is determined:

- if the amount of prognostic factors is equal to or lower than -19.8, the risk of inadequate treatment with metoprolol succinate in the chosen dose is high;
- if the amount of prognostic factors is greater -19.8 and below 19.8, the risk of insufficient effectiveness of treatment with metoprolol succinate in the chosen dose is undetermined;
- If the sum of prognostic factors is equal to or higher than 19.8, the risk of inadequate treatment with metoprolol succinate in the chosen dose is low.

Thus, the prognostic protocol developed expands the arsenal of drugs and increases the effectiveness of predicting the results of the use of metoprolol succinate in the complex treatment of patients with obesity and chronic heart failure, which determines the feasibility of its practical application in this category of patients.

Taking into account the baseline criteria for evaluating optimal doses of metoprolol succinate in the complex treatment of obese patients and chronic heart failure is not completely perfect and leaves the likelihood of a lack of effectiveness in this therapeutic approach.

The actual predictive power of the claimed method for evaluating the efficacy of metoprolol succinate in the complex treatment of obese patients and chronic heart failure was performed by dynamic observation.

According to the actual unfavorable result, its risk was estimated to be high at 32.5%, but the erroneous establishment of a minimum risk was found in 1.2%, which is clinically admissible.

Among the contingent of those in whom the treatment outcomes were susceptible, the percentage of coincidence of risk assessment was 48.3%, the mistaken definition of high risk was found in 6.2% of the observations.

Estimation of the parameters of the prognostic value of the protocol showed the following values: sensitivity - 93.5%, specificity - 81.7%, positive predictive value - 82.4%, negative predictive value - 94.3%.

Conducting a canonical discriminatory analysis of patient examination results allowed to develop mathematical models based on the task of increasing the informativeness of forecasting the dose of metoprolol succinate in the treatment of obese patients and chronic heart failure:

The first question posed before a discriminant analysis is the prognosis of the maximum possible dose of metoprolol succinate for the initiation of therapy for chronic heart failure in obese patients.

The following formulas for canonical discriminant functions are developed:

$$PI_{(below50)} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,84 \times X3) + (22,67 \times X4) - (0,04 \times X5) - (3,58 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,94 \times X8) - 199,6;$$

$$PI_{(above50)} = (1,24 \times X1) - (0,68 \times X2) + (0,76 \times X3) + (23,21 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,60 \times X6) + (0,01 \times X7) + (5,43 \times X8) - 199,2$$

where PI is the magnitude of the prognostic index (U.S.) that evaluates the need for an increase in the dose of metoprolol succinate; X1 is the patient's age, years; X2 - duration of anamnesis of heart failure, years; X3 - BMI; X4 - KDR LS; X5 - DSR LS; X6 - ΦB ЛШ; X7 - NT-proBNP; X8 is a polymorphism of the gene CYP2D6 (1 - G1846G, 2 - G1846A).

If $PI_{(below50)} < PI_{(above50)}$, a high (>95 %) probability of metoprolol succinate dose adjustment from 50 mg and more per day.

If $PI_{(below50)} > PI_{(above50)}$ — make a conclusion about the expediency of varying its initial dose up to 50 mg per day.

The second issue that was pursued during the analysis was the prediction of a maximal dose of metoprolol succinate, which should be achieved in a complex pharmacotherapy of chronic heart failure in obese patients.

The following formulas for canonical discriminant functions are developed:

$$PI_{(below150)} = (1.26 \times X1) - (0.64 \times X2) + (0.81 \times X3) + (0.06 \times X4) + (22.97 \times X5) - (0.05 \times X6) - (3.62 \times X7) + (0.01 \times X8) + (6.94 \times X9) - 201.5;$$

$$PI_{(above150)} = (1.25 \times X1) - (0.68 \times X2) + (0.79 \times X3) + (0.06 \times X4) + (22.99 \times X5) - (0.06 \times X6) - (3.59 \times X7) + (0.01 \times X8) + (5.61 \times X9) - 198.4;$$

where PI is the magnitude of the prognostic index that evaluates the need for an increase in the dose of metoprolol succinate; X1 is the patient's age, years; X2 - duration of anamnesis of heart failure, years; X3 - BMI; X4 - distance in a 6-minute walk test; X5 - left ventricle end-diastolic size; X6 - left ventricle end-systolic size; X7 - left ventricle ejection fraction; X8 - NT-proBNP; X9 - polymorphism of the gene CYP2D6 (1 - G1846G, 2 - G1846A).

If $PI_{(below\ 150)} < PI_{(above\ 150)}$, establish a high (> 95%) probability of the expediency of increasing the dose of metoprolol succinate 150 mg or more per day.

If $PI_{(below\ 150)} > PI_{(above\ 150)}$ — make a conclusion about the variation of its dose in the range up to 150 mg per day.

The third issue, which was addressed by a discriminant analysis, was to predict the further possibility of titrating the dose of metoprolol succinate in the treatment of patients with obesity and chronic heart failure:

The following formulas for canonical discriminant functions are developed:

$$PI_{(enough)} = (1,26 \times X1) - (0,66 \times X2) + (0,83 \times X3) + (23,04 \times X4) - (0,05 \times X5) - (3,55 \times X6) + (5,75 \times X7) - 199,4;$$

$$PI_{(increase)} = (1,23 \times X1) - (0,69 \times X2) + (0,75 \times X3) + (22,92 \times X4) - (0,08 \times X5) - (3,65 \times X6) + (5,52 \times X7) - 199,1;$$

where PI is the magnitude of the prognostic index (U.S.) that evaluates the need for an increase in the dose of metoprolol succinate; X1 is the patient's age, years; X2 - duration of anamnesis of heart failure, years; X3 - BMI; X4 - left ventricle end-diastolic size; X5 - left ventricle end-systolic size; X6 - left ventricle ejection fraction; X7 - polymorphism of the gene CYP2D6 (1 - G1846G, 2 - G1846A).

If $PI_{(enough)} < PI_{(increase)}$, establish a high (> 95%) probability of the expediency of increasing the dose of metoprolol succinate during treatment.

If $PI_{(enough)} > PI_{(increase)}$ — make a conclusion about reaching the target dose of the drug.

Conclusions. 1. Conducting factor analysis allowed to separate groups of indicators and estimate the specific weight of individual factors in the pathogenesis of combined pathology – obesity and heart failure. The first two factors determine 76.8% of the variability of the indicators, given the indicators that load them, they were given descriptive titles “clinical-hemodynamic factor”, “clinical and anthropometric factor”.

2. The proposed prognostic protocol provides new possibilities for predicting the efficacy of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure.

3. The developed discriminatory models allow to objectify the criteria for determining the doses of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure - the maximum initial, maximal endpoint, and also to evaluate the expediency of a subsequent stepwise increase in dose.

Perspective of further studies: development and clinical approbation of the protocol of the use of metoprolol succinate in patients with CHF in the context of obesity, taking into account the results of the conducted factor analysis and developed prognostic means.

REFERENCES

1. Ara R. Estimating Health State Utility Values for Comorbidities / R. Ara, J. Brazier // *Pharmacoeconomics* 2017; 35 (Suppl. 1): 89–94.
2. Abolbashari M. Polypharmacy in cardiovascular medicine: problems and promises! / M. Abolbashari, T.E. Macaulay, T.F. Whayne et al. // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2017; 8, N15(1):31–39.
3. Dambaugh L.A. Progressive care of Obese patients / L.A. Dambaugh, M.M. Ecklund // *Crit Care Nurse* 2016; 36(4): 58–63.

4. Triposkiadis F. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure / F. Triposkiadis, G. Giamouzis, J. Parissis et al. // *Eur J Heart Fail* 2016; 18(7): 744–758.

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

6. Wald A. *Sequential analysis* / A. Wald. — N.Y.: 1947; 212.

7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. — Л.: Медицина; 1978: 294.

8. Генкин А.А. Биологические аспекты кибернетики / А.А. Генкин. М.: 1962; 231–233.

9. Коринко Р.О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р.О. Коринко. СПб.: Наука; 2001: 420.

SUMMARY

METOPROLOL SUCCINATE: GENETIC ASPECTS OF INDIVIDUAL SENSITIVITY AND EFFICACY IN PATIENTS WITH OBESITY AND CHRONIC HEART FAILURE

Gasanov Iu., Rudyk Y.

Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine

Aim - optimization of the treatment of obesity and chronic heart failure (CHF) patients by identifying key factors for the progression of cardiac decompensation and the principles of using metoprolol succinate, taking into account pharmacogenetic aspects in the complex treatment of this comorbidity.

127 patients with CHF 2nd–3rd stages, 1st–4th functional class by New York Heart Association at the age of 32–87 (61 [57; 65]) years were examined, including 93 men and 34 women. A comparative analysis of certain clinical criteria using the sequential analysis of Wald A.A. The results were statistically plausible with $p < 0.05$.

Conducting factor analysis allowed to separate groups of indicators and estimate the specific weight of individual factors in the pathogenesis of combined pathology – obesity and heart failure. The first two factors determine 76.8% of the variability of the indicators, given the indicators that load them, they were given descriptive titles “clinical-hemodynamic factor”, “clinical and anthropometric factor”. The proposed prognostic protocol provides new possibilities for predicting the efficacy of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure. The developed discriminatory models allow to objectify the criteria for determining the doses of metoprolol succinate in patients with obesity and chronic heart failure - the maximum initial, maximal endpoint, and also to evaluate the expediency of a subsequent stepwise increase in dose. Perspective of further studies — development and clinical approbation of the protocol of the use of metoprolol succinate in patients with CHF in the context of obesity, taking into account the results of the conducted factor analysis and developed prognostic means.

Keywords: chronic heart failure, obesity, treatment, prognosis, metoprolol succinate, genetic polymorphism, quality of life, rhythm variability, hemodynamics.

РЕЗЮМЕ

МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Гасанов Ю.Ч., Рудык Ю.С.

Государственное учреждение «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМНУ», Харьков, Украина

Целью исследования явилась оптимизация лечения пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью путем определения ключевых факторов прогрессирования сердечной декомпенсации и принципов применения метопролола сукцината с учетом фармакогенетических аспектов в комплексном лечении этой сопутствующей патологии.

Обследовано 127 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–III стадии, I–IV функционального класса (Нью-йоркской кардиологической ассоциации), возраст больных - 32–87 (61 [57; 65]) лет, из них 93 мужчины и 34 женщины. Проведен сравнительный анализ некоторых клинических критериев с использованием последовательного анализа Вальда. Результаты статистически достоверны при $p < 0,05$.

Факторный анализ позволил выделить группы факторов и оценить их удельный вес в патогенезе сочетанной патологии. «Клинико-гемодинамический фактор», «клинический и антропометрический фактор» определяют 76,8% варибельности показателей. Предложен прогностический протокол, который предоставляет новые возможности для прогнозирования эффективности применения метопролола сукцината у пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью. Разработанные дискриминантные модели позволяют объективизировать критерии определения доз метопролола сукцината у пациентов с ожирением и хронической сердечной недостаточностью — максимальной начальной, максимальной конечной точки, а также оценить целесообразность последующего поэтапного повышения дозы. Перспектива дальнейших исследований — клиническая апробация протокола применения метопролола сукцината у пациентов с ХСН в условиях ожирения с учетом результатов проведенного факторного анализа и разработанных прогностических критериев.

რეზიუმე

მეტოპროლოლ სუქცინატი: ინდივიდუალური მგრძობლობის და ეფექტურობის გენეტიკური ასპექტები პაციენტებში სიმსუქნით და გულის ქრონიკული უკმარისობით

ი. გასანოვი, ი. რუდიკი

ლ. მალაოს სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა სიმსუქნის და გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტების მკურნალობის ოპტიმიზება გულის დეკომპენსაციის პროგრესირების საკვანძო ფაქტორების და მეტოპროლოლ სუქცინატის გამოყენების პრინციპების განსაზღვრით ფარმაკოგენეტიკური ასპექტების გათვალისწინებით თანმხლები დაავადების (სიმსუქნის) კომპლექსურ მკურნალობაში.

გამოკვლეულია 32–87 წლის ასაკის (61 [57; 65]) 127 პაციენტი გულის ქრონიკული უკმარისობის II–III სტადიით, ნიუ-იორკის კარდიოლოგიური ასოციაციის მიხედვით – I–IV ფუნქციური კლასის, მათ შორის – 93 მამაკაცი, 34 ქალი. ზოგიერთი კლინიკური კრიტერიუმის შედარებითი ანალიზი ჩატარებულია ვალდის მიმდევრობითი ანალიზის გამოყენებით. P-დონის კრიტიკულმა მნიშვნელობამ შეადგინა 0,05.

ფაქტორული ანალიზის ჩატარებით შესაძლებელი გახდა მჩვენებლების ჯგუფის გამოყოფა და ცალკეული ფაქტორის ხვედრითი წილის განსაზღვრა შერწყმული პათოლოგიის – სიმსუქნის და გულის უკმარისობის პათოგენეზში. პირველი ორი ფაქტორი განსაზღვრავს მჩვენებლების ვარიაბელობის 76,8%-ს. მათი დამტკიცება ფაქტორების გათვალისწინებით, მათ მიენიჭა აღმწერი სახელწოდებები – “კლინიკურ-ჰემოდინამიკური ფაქტორი” და “კლინიკური და ანთროპომეტრიული ფაქტორი”. შემოთავაზებული პროგნოზული პროტოკოლი ქმნის ახალ შესაძლებლობას მეტოპროლოლ სუქცინატის ეფექტურობის პროგნოზირებისათვის პაციენტებში სიმსუქნით და გულის ქრონიკული უკმარისობით. შემუშავებული დისკრიმინაციული მოდელები იძლევა მეტოპროლოლ სუქცინატის დოზის - მაქსიმალური საწყისის, მაქსიმალური საბოლოოსი – განსაზღვრის, ასევე, დოზის შემდგომი ეტაპობრივი ზრდის მიზანშეწონილების შეფასების კრიტერიუმების ობიექტივიზების შესაძლებლობას პაციენტებში სიმსუქნით და გულის ქრონიკული უკმარისობით. შემდგომი კვლევის პერსპექტივას წარმოადგენს მეტოპროლოლ სუქცინატის დანიშნის პროტოკოლის შემუშავება ჩატარებული ფაქტორული ანალიზის და შემუშავებული პროგნოზული საშუალებების საფუძველზე და მისი კლინიკური აპრობაცია გულის ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში სიმსუქნით.

МОДИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

¹Турсынбекова А.Е., ¹Каробаев К.Р., ²Токмурзиева Г.Ж., ²Кульжанов М.К.,
³Тененбаум А., ²Утеулиев Е.С., ⁴Садыков Б.Н.

¹АО «Центральная клиническая больница», Алматы; ²Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан; ³Институт реабилитации в кардиологии, Медицинский центр Шоба, Тель-Авивский Университет, Израиль; ⁴Городская клиническая больница №5 Алматы, Казахстан

В деятельности отечественной системы здравоохранения по сей день доминирует дефицит профилактической направленности. Основные ресурсы затрачиваются на лечение тяжелых заболеваний на поздних стадиях их развития и поддержание жизни пациентов и редко – работоспособности [1].

Для своевременной профилактики, ранней диагностики и проведения адекватного лечения распространенных заболеваний является выявление и стратификация факторов их риска, которые обычно неравномерно распределены в популяции. Исходя из изложенного, выделение определенных групп риска, уточнение действующих в них факторов и их роли в развитии заболеваний остается значимым компонентом профилактических программ [2].

Сердечно-сосудистая патология является «модельной» группой в силу своей распространенности, медико-социальной значимости и наличия четко стратифицированных биологических и медико-социальных факторов [3]. В некоторых группах населения, ее частота существенно превышает среднепопуляционную. Разработка профилактических программ в этих контингентах должна основываться на точном установлении всех предрасполагающих факторов. К таким факторам относится метаболический синдром, роль которого в патогенезе артериальной гипертензии и ИБС весьма значима [4,5].

С другой стороны, интенсивное наблюдение и комплексное лечение, доступное пациентам определенных социальных групп, значительно снижает сердечнососудистый риск, связанный с метаболическим синдромом [6,7]. В этой ситуации на передний план выступает вегетативная дисфункция [8-10].

Цель исследования – определение влияния вегетативной дисфункции на уровень сердечно-сосудистого риска у лиц с метаболическим синдромом.

Материал и методы. Наблюдались 750 государственных служащих разных категорий в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст – 51,4±1,1 года), из них 476 (63,5%) мужчин и 274 (36,5%) женщины, все проходили лечение в АО «Центральная клиническая больница». Распределение обследованных с учетом возраста и пола представлено в таблице 1.

Критериями включения в исследование явились: возраст в пределах 35-70 лет; полное обследование, включающее применение всех методов, входящих в указанную ниже программу; наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие острых форм ИБС или других форм нарушений регионарного кровообращения атеросклеротического генеза; тяжелых хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации или острых патологических состояний различного генеза; отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Программа обследования включала анкетирование для выявления личного, семейного анамнеза и факторов риска, физикальное обследование с определением антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии и бедер), определение АД, ЭКГ, ЭхоКГ, содержания глюкозы в крови с гликемической нагрузкой, холестерина и липопротеидов, инсулина, С-пептида.

Диагностика метаболического синдрома осуществлялась по критериям консенсуса IDF и АНА/NHLBI (2009), согласно которым МС диагностируется при наличии любых 3 критериев из перечисленных: абдоминальное ожирение: окружность талии (ОТ) >80 см у женщин, ОТ >94 см у мужчин; уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии; снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин, <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии; повышенный уровень артериального давления: >130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с артериальной гипертензией в анамнезе; повышенный уровень гликемии натощак: >6,1 ммоль/л (100 мг/дл) и >7,8 ммоль/л спустя 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста или проведение сахароснижающей терапии [11].

Определение наличия и характеристик вегетативной дисфункции осуществлялось посредством вариационной интервалографии (ЭКГ-исследование) по Р.М. Баевскому в модификации В.Р. Вебер и соавт. [12,13].

Критерием наличия вегетативной дисфункции использовано превышение индекса напряжения вариационной интервалограммы выше 100,0/c² или снижение данного показателя ниже 30,0/c²; тяжелая вегетативная дисфункция

Таблица 1. Характеристика основной группы обследованных

Возрастная категория	Мужчины, n=476		Женщины, n=274		Всего, n=750	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
35-40 лет, n=78	44	9,2	34	12,4	78	10,4
41-50 лет, n=211	133	27,9	78	28,5	211	28,1
51-60 лет, n=306	187	39,3	119	43,4	306	40,8
61-70 лет, n=155	112	23,5	43	15,7	155	20,7
Всего, n=750	476	100,0	274	100,0	750	100,0

– 200,0/с² и 20,0/с² соответственно, при отсутствии ИБС - стабильной стенокардии напряжения или ее эквивалента в виде безболевой ишемии миокарда. При стенокардии соответствующие показатели определены как 300,0/с², 50,0/с² и 500,0/с², 25,0/с² соответственно. Данный комплекс показателей разработан в результате продолжительных предшествующих исследований [14-16].

В качестве ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний определялись: артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, сахарный диабет II типа, атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь.

В качестве «конечных точек» исследования считалось развитие любых форм острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения или других форм нарушения периферического артериального кровообращения, в том числе диагностированных ретроспективно (нахождение ЭКГ-признаков перенесенного «на ногах» инфаркта миокарда) до момента включения пациента в исследование.

Сравнение номинальных значений проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и двустороннего точного критерия Фишера при несоблюдении условий применения критерия χ^2 . Частота признака в группах представлена в виде ее соотношений (odds ratio – OR). При сравнении более чем двух групп использован двусторонний t-критерий Данне-

та. Граничным показателем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В таблице 2 представлены данные о распространенности метаболического синдрома в общей группе обследованных по критериям АНА/NHLBI. Дополнительными критериями дифференциации являлись возрастно-половые различия.

Частота случаев метаболического синдрома увеличивалась с возрастом и имела гендерные различия. Во всех возрастных группах выявлено существенное превышение показателя у женщин.

Отмечены определенные особенности неоднородности возрастно-полового распределения. Наиболее выраженные различия между гендерными подгруппами определены у лиц в молодом возрасте (41-50 лет: OR=3,13, $\chi^2=22,21$, $p < 0,001$ и 35-40 лет: OR=2,91, $\chi^2=4,27$, $p=0,048$). С возрастом эти различия уменьшались и в группе 51-60 лет составляли OR=1,51, $\chi^2=12,48$, $p=0,003$, в группе 61-70 лет: OR=1,32, $\chi^2=3,71$, $p=0,088$. В среднем, вне зависимости от возраста различия составили OR=1,60, $\chi^2=28,74$, $p < 0,001$.

В таблице 3 приведена частота и структура вегетативной дисфункции в соответствии с принятыми критериями.

Вегетативная дисфункция выявлена в 45,6% случаев, в основном, у лиц младшей возрастной категории: среди мужчин - 79,5%, среди женщин – 41,2% (OR=1,93, $\chi^2=6,014$, $p=0,04$). Наиболее низкие показатели выявлены как у муж-

Таблица 2. Распространенность метаболического синдрома у обследованных в зависимости от возраста и пола

Возрастная категория	Распределение по полу					
	Мужчины, n=476		Женщины, n=274		Всего, n=750	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
35-40 лет, n=78	4	9,1	9	26,5	13	16,7
41-50 лет, n=211	18	13,5	33	42,3	51	24,2
51-60 лет, n=306	76	40,6	73	61,3	149	48,7
61-70 лет, n=155	59	52,7	30	69,8	89	57,4
Всего, n=750	157	33,0	145	52,9	302	40,3

Таблица 3. Распространенность вегетативной дисфункции среди исследуемых в зависимости от возраста и пола

Возрастная категория	Распределение по полу					
	Мужчины, n=476		Женщины, n=274		Всего, n=750	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
35-40 лет, n=78	35	79,5	14	41,2	49	62,8
41-50 лет, n=211	62	46,6	30	38,5	92	43,6
51-60 лет, n=306	74	39,6	41	34,5	115	37,6
61-70 лет, n=155	64	57,1	22	51,2	94	60,6
Всего, n=750	235	49,4	107	39,1	342	45,6

Таблица 4. Показатели степени тяжести вегетативной дисфункции у исследуемых в зависимости от возраста

Возрастная категория	Степень тяжести вегетативной дисфункции					
	тяжелая		умеренная		отсутствие	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
35-40 лет, n=78	11	14,1	38	48,7	29	37,2
41-50 лет, n=211	25	11,8	67	31,8	119	56,4
51-60 лет, n=306	38	12,4	77	25,2	191	62,4
61-70 лет, n=155	32	20,6	54	34,8	69	44,5
Всего, n=750	106	14,1	236	31,5	408	54,4

чин, так и женщин в группе 51-60 лет. Среди лиц старшего возраста частота синдрома увеличивалась и находилась на втором месте после младшей возрастной категории, причем показатели его распространенности у женщин были наиболее высокие.

В таблице 4 представлена степень тяжести вегетативной дисфункции у исследуемых.

Тяжелая вегетативная дисфункция чаще наблюдалась среди лиц старшей возрастной группы (20,6%). На втором месте оказалась категория больных в возрасте 41-50 лет, наименьшая частота выявлена у лиц 51-60 лет.

В таблице 5 представлена частота сочетаний метаболического синдрома и вегетативной дисфункции.

Особый интерес представляет именно частота сочетаний метаболического синдрома и вегетативной дисфункции, поскольку она, в определенной степени, отражает взаимное влияние данных состояний и, согласно гипотезе исследования, указывает на наиболее высокий сердечно-сосудистый риск.

В структуре распределения исследованных всех возрастных групп частота сочетаний МС и ВД оказалась выше ожидаемой. Так, в возрастной категории 35-40 лет метаболический синдром сопровождался ВД во всех случаях – 16,7% (ожидаемая частота сочетаний – 10,5%, $p=0,007$). Невысокими оказались показатели различия между наблюдаемой и ожидаемой частотами у больных более старших возрастных групп: сочетание МС и ВД в возрасте 41-50 лет наблюдалось в 12,8% случаев (ожидаемая частота – 10,5%), 51-60 лет – 21,9% (ожидаемая – 18,3%) и 61-70 лет – 36,1% (ожидаемая – 31,9%). В среднем, по группе данный показатель составил 21,7%, тогда как ожидаемая частота – 18,4% ($p=0,031$).

В таблице 6 представлены данные о зависимости частоты наступления «конечных точек» исследования в зависимости от выделенных подгрупп по наличию МС и ВД.

Во всех возрастных категориях, кроме младшей, отмеча-

лось существенное превышение частоты развития острых нарушений регионарного кровообращения в группе с сочетанием метаболического синдрома и вегетативной дисфункции в сравнении с больными с отсутствием данных патологических состояний. Подгруппы исследованных с изолированным метаболическим синдромом или вегетативной дисфункцией находились в промежуточном состоянии по частоте «конечных точек».

Значимые различия выявлены по результатам наблюдения за группой сочетания МС и ВД в сравнении со всеми остальными: ВД без МС ($t=5,12$, $p=0,044$); МС без ВД ($t=4,90$, $p=0,051$); отсутствие МС и ВД ($t=7,92$, $p=0,019$). Между группами пациентов без сочетания синдромов существенных различий не выявлено.

Вегетативная дисфункция, как компонент патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее широко была исследована в 80-90 гг. прошлого века [17]. При этом достаточно высокая частота ее проявлений, в том числе не сопровождающихся значимым ухудшением прогноза при стабильных формах ИБС и артериальной гипертензии, способствовала вначале смещению интереса ученых в область острого коронарного синдрома [18], а затем и к практической его утрате. В настоящее время выраженные отклонения показателей вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения от нормы чаще трактуются как предикторы нарушений сердечного ритма [19,20], а не как факторы риска острых нарушений регионарного кровообращения, однако доказательства патофизиологической роли вегетативной дисфункции сохраняют актуальность [21,22].

Предполагаем, что вегетативная дисфункция, сочетанная с сердечно-сосудистой патологией, может иметь наиболее значимые проявления в сочетании с другими факторами риска, «дополняющими» ее негативные эффекты. В качестве одного из таких состояний следует рассматривать метаболический синдром. Действительно, артериальная гипертензия [23,24], нарушения свободнорадикальных процес-

Таблица 5. Показатели сочетания метаболического синдрома и вегетативной дисфункции с учетом возраста

Возрастная категория	Наличие МС, ВД и их сочетаний							
	сочетание МС и ВД		МС без ВД		ВД без МС		отсутствие ВД и МС	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
35-40 лет, n=78	13	16,7	0	0,0	36	46,2	29	37,2
41-50 лет, n=211	27	12,8	24	11,4	65	30,8	95	45,0
51-60 лет, n=306	67	21,9	82	26,8	48	15,7	109	35,6
61-70 лет, n=155	56	36,1	33	21,3	30	19,4	36	23,2
Всего, n=750	163	21,7	139	18,5	179	23,9	269	35,9

Таблица 6. Показатели частоты наступления «конечных точек» в зависимости от наличия метаболического синдрома, вегетативной дисфункции и их сочетаний

Возрастная категория	Наличие МС, ВД и их сочетаний							
	сочетание МС и ВД, n=163		МС без ВД, n=139		ВД без МС, n=179		отсутствие ВД и МС, n=269	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
35-40 лет, n=78	0	0,0	0	0,0	1	2,8	1	3,4
41-50 лет, n=211	4	14,8	2	8,3	3	4,6	5	5,3
51-60 лет, n=306	9	13,4	4	4,9	4	8,3	7	6,4
61-70 лет, n=155	11	19,6	4	12,1	5	16,7	4	11,1
Всего, n=750	24	14,7	10	7,2	13	7,3	17	6,3

сов [25], углеводного обмена [26,27] могут быть «точками пересечения» вегетативной дисфункции и метаболического синдрома в патогенезе острых и хронических форм сердечно-сосудистых заболеваний.

Исходя из вышеизложенного, вопрос о роли исследований функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) с целью оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с метаболическим синдромом по сей день остается актуальным. Имеются данные о наличии сочетаний вегетативной дисфункции и метаболического синдрома, частота которых значимо превосходит величины, соответствующие независимому распределению [28].

В некоторых исследованиях представлены данные, свидетельствующие об отсутствии вегетативной дисфункции, не являющейся симптоматической, у пациентов с метаболическим синдромом без сахарного диабета [29]. Автор полагает, что ключевой причиной развития вегетативной дисфункции при метаболическом синдроме является диабетическая автономная нейропатия. В нашем исследовании выявлено наличие вегетативной дисфункции, не связанной с автономной нейропатией.

В литературе имеется и альтернативное мнение о том, что вегетативные изменения по типу кардиальной автономной нейропатии выявляются при метаболическом синдроме вне зависимости от степени нарушения углеводного обмена еще на доклинической стадии [30]. Однако их характеристика, представленная автором указанной публикации, не согласуется с нашей.

Следует дополнительно указать на минимальные затраты на обследование пациентов с использованием в качестве основного метода вариационной интервалографии. Имеются два основных варианта данного исследования, основанные на кратковременной записи или мониторинге ЭКГ [21,31]. Анализ кратковременных записей об информативности и прогностической значимости при острых формах ИБС выявил, что они не уступают, а может и превосходят результаты мониторинга [32].

В данной работе получены данные о потенциальной прогностической эффективности вариационной интервалографии у лиц с метаболическим синдромом, что является определенным доказательством в отношении клинической значимости такого подхода. Проблемой проводимого исследования являлся выбор группы исследуемых, ограниченный конкретным контингентом, без соотношения его с общей популяцией. Кроме того, получено недостаточно данных для проведения достоверного анализа вклада функциональных нарушений ВНС в структуру факторов риска с учетом всех стратифицированных факторов. Данные аспекты являются предметом дальнейших исследований.

Заключение. Процент распространенности случаев метаболического синдрома среди исследуемых оказался весьма высоким, также как и вегетативной дисфункции. Частота сочетания метаболического синдрома и вегетативной дисфункции в контингенте исследованных незначительно превышала равновесное распределение. Выраженная вегетативная дисфункция более часто выявлялась при метаболическом синдроме.

Группу наиболее высокого риска составили пациенты с сочетанием метаболического синдрома и вегетативной дисфункции. В этом случае наблюдалось превышение частоты наступления конечных точек над общей группой и подгруп-

пами обследованных с МС без ВД, ВД без МС и отсутствием ВД и МС.

Результаты проведенной работы диктуют необходимость проведения исследований по выявлению вегетативной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг. (Internet-ресурс). – Астана, 2016 / <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/strategicheskiy-plan-ministerstva-zdravooxraneniya-respubliki-kazahstan-na-2017-2021-gody>.
2. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне / под ред. С.А. Бойцова. – М., 2016. – 111 с.
3. Diogo R, Smith CM, Ziermann JM. Evolutionary developmental pathology and anthropology: A new field linking development, comparative anatomy, human evolution, morphological variations and defects, and medicine. *Dev Dyn*. 2015 Nov;244(11):1357-1374.
4. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Mar;17(1):19-28.
5. Labazi H, Trask AJ. Coronary microvascular disease as an early culprit in the pathophysiology of diabetes and metabolic syndrome. *Pharmacol Res*. 2017 Sep;123:114-121.
6. Гургенян С.В., Ватинян С.Х., Зелвян П.А. Метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца // *Тер.архив*. – 2014. – Т.86(3). – С.106-110.
7. Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Apr;11(4):397-410.
8. Lemche E, Chaban OS, Lemche AV. Neuroendocrine and Epigenetic Mechanisms Subserving Autonomic Imbalance and HPA Dysfunction in the Metabolic Syndrome. *Front Neurosci*. 2016 Apr 14;10:142.
9. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – С.12-18.
10. Stuckey MI, Tulppo MP, Kiviniemi AM, Petrella RJ. Heart rate variability and the metabolic syndrome: a systematic review of the literature. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Nov;30(8):784-793.
11. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
12. Бавеский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука. – 1984. – 142 с.
13. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М., Евсеев М.Е. Вегетативная «цена» нормализации АД у больных артериальной гипертензией под влиянием лизиноприла // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. - №5 (109), приложение 1. – С.25.

14. Вебер В.Р., Фаерман Я.И., Карибаев К.Р. Гемодинамические и вегетативные сдвиги при физической нагрузке у больных стабильной и нестабильной стенокардией // МРЖ. – 1987. – раздел 15. - №13898-87.
15. Карибаев К.Р., Вебер В.Р. Показатели вегетативной регуляции у больных стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом // Вестник медицинской академии им. И.Мечникова. – 2005. - №4. – С.56-62.
16. Карибаев К.Р., Каражанова Л.К., Акильжанова А.Р. Состояние гемостаза и вегетативной нервной системы у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения // Клиническая медицина. – 2002. - №4. - С.45-48.
17. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001.- № 3.- С.108-126.
18. Нонка Т.Г., Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Лебедева Е.В. Вегетативная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с депрессией // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. - №6. – С.80.
19. Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Claydon VE, Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton Neurosci.* 2017 Jul;205:1-11.
20. Meng L, Shivkumar K, Ajijola O. Autonomic Regulation and Ventricular Arrhythmias. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018 Apr 7;20(5):38.
21. Исакова К.З. Использование интервалометрии для оценки состояния вегетативной нервной системы // Вестник КазНМУ. – 2014. - №1. – С.228-229.
22. Pothineni NV, Shirazi LF, Mehta JL. Gender Differences in Autonomic Control of the Cardiovascular System. *Curr Pharm Des.* 2016;22(25):3829-3834.
23. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Sep;23(3):175-9.
24. Ziegler MG, Milic M. Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017 Jan;26(1):26-30.
25. Conti FF, Brito Jde O, Bernardes N, Dias Dda S, Malfitano C, Morris M, Llesuy SF, Irigoyen MC, De Angelis K. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Dec 15;309(12):R1532-9.
26. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Front Physiol.* 2017 Sep 14;8:665.
27. Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Ho JK, Schlaich MP. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation. *Curr Diab Rep.* 2018 Sep 19;18(11):107.
28. Chang YW, Lin JD, Chen WL, Yen CF, Loh CH, Fang WH, Wu LW. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2012 Nov-Dec;33(6):1701-7.
29. Кириченко Д.А. Особенности вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и их медикаментозная коррекция: Автореф. дисс. к.м.н. – Ростов-на-Дону, 2009. – 24 с.
30. Южакова Е.В., Смирнова Е.Н. Вегетативная дисфункция

у женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе // Врач-аспирант. – 2015. - №2(69). – С.35-39.

31. Zhang G, Shi B, Zhang S, Tsau Y. Time-frequency Research of Pulse Rate Variability Based on the EEMD. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi.* 2017 Jul 30;41(4):251-254.

32. Карибаев К.Р. Состояние вегетативной нервной системы у больных нестабильной стенокардией // Журнал Медицинского центра Управления делами Президента РК. – 2008. - №1. – С.38-45.

SUMMARY

MODIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK WITH A COMBINATION OF METABOLIC SYNDROME AND VEGETATIVE NERVOUS DYSFUNCTION

¹Tursynbekova A., ¹Karibaev K., ²Tokmurziyeva G., ²Kulzhanov M., ³Tenenbaum A., ²Uteuliev E., ⁴Sadykov B.

¹JSC "Central Clinical Hospital," Almaty; ²Kazakhstan Medical University "HSPHC" Almaty, Kazakhstan; ³Research, Cardiac Rehabilitation Institute, Sheba Medical Center, Tel-Aviv University, Israel; ⁴City Clinical Hospital №5 Almaty, Kazakhstan

The aim of the study was to identify the effect of vegetative nervous dysfunction on the level of cardiovascular risk in persons with metabolic syndrome undergoing intensive monitoring.

The survey involved 750 civil servants aged 35 to 70 years, including 476 men and 274 women. Diagnosis of the metabolic syndrome (MS) was carried out according to the IDF and AHA/NHLBI consensus criteria (2009). The investigation of the state of vegetative nervous regulation of hemodynamics was carried out by means of variational intervalometry. As the "end points" of the study, any form of acute coronary syndrome, acute impairment of cerebral circulation or other forms of peripheral arterial blood flow disturbance during the study period was considered. Statistical analysis was carried out using the Pearson's χ^2 criterion the two-sided Fisher exact test and two-sided Dan-net t-criterion.

The frequency of metabolic syndrome in the group was 40.3%. Vegetative nervous dysfunction (VND) was detected in 45.6% of cases. The frequency of combinations of metabolic syndrome and VND was 21.7% and significantly exceeded the expected with an independent distribution of these pathological conditions. A significant excess of the frequency of development of acute violations of the regional circulation in the group of the presence of a combination of metabolic syndrome and autonomic dysfunction was observed over those surveyed with the absence of these pathological conditions. Significant differences were revealed by the results of the observation of the combination group of MS and VND in comparison with all the others: VND without MS ($\chi^2 = 4.92$, $p = 0.046$); MS without VND ($\chi^2 = 4.26$, $p = 0.057$); absence of MS and VD ($\chi^2 = 8.35$, $p = 0.022$). Between groups of patients without a combination of syndromes, no significant differences were revealed.

Thus, autonomic dysfunction can be a factor associated with metabolic syndrome and modifying the risk of cardiovascular complications in the direction of its increase.

Keywords: metabolic syndrome; vegetative nervous dysfunction; cardiovascular risk.

РЕЗЮМЕ

МОДИФИКАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА
ПРИ СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

¹Турсынбекова А.Е., ¹Карибаев К.Р., ²Токмурзиева Г.Ж., ³Кульжанов М.К.,
³Тененбаум А., ²Утеулиев Е.С., ⁴Садыков Б.Н.

¹АО «Центральная клиническая больница», Алматы; ²Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан; ³Институт реабилитации в кардиологии, Медицинский центр ШИБА, Тель-Авивский Университет, Израиль; ⁴Городская клиническая больница №5 Алматы, Казахстан

Цель исследования – определить влияние вегетативной дисфункции на уровень сердечно-сосудистого риска у лиц с метаболическим синдромом.

Наблюдались 750 служащих государственных учреждений в возрасте от 35 до 70 лет: 476 мужчин и 274 женщины. Диагностика метаболического синдрома (МС) осуществлялась согласно критериям консенсуса IDF и АНА/ NHLBI (2009), исследование состояния вегетативной регуляции гемодинамики - вариационной интервалометрией. В качестве «конечных точек» исследования приняты любые формы острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового и периферического артериального кровообращения в период исследования. Статистический анализ проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера и двустороннего t-критерия Даннета.

Частота МС в группе составила 40,3%. Вегетативная дис-

функция (ВД) выявлена в 45,6% случаев. Частота сочетаний МС и ВД составила 21,7% и значимо превышала ожидаемую при независимом распределении данных патологических состояний.

Выявлено существенное превышение частоты развития острых нарушений регионарного кровообращения в группе с сочетанием МС и ВД в сравнении с пациентами без таковых. Значимые различия по результатам наблюдения выявлены в группе с сочетанием МС и ВД в сравнении со всеми остальными: ВД без МС ($\chi^2=4,92$, $p=0,046$); МС без ВД ($\chi^2=4,26$, $p=0,057$); отсутствия МС и ВД ($\chi^2=8,35$, $p=0,022$). Между группами пациентов без сочетания синдромов существенных различий не выявлено.

Таким образом, вегетативная дисфункция, по всей вероятности, является фактором, сопряженным с метаболическим синдромом, и модифицирующим риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვოვანი რისკის მოდიფიკაცია მეტაბოლური სინდრომის და ვეგეტატიური დისფუნქციის შერწყმის დროს

¹ა. ტურსინბეკოვა, ¹კ. კარიბაევი, ²გ. ტოკმურზიევა, ²მ. კულმურზიევა, ³ა. ტენენბაუმი, ²ე. უტეულიევი, ⁴ბ. სადიკოვი

¹ცენტრალური კლინიკური საავადმყოფო, ალმატი; ²ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალმატი;

³კვლევის კარდიორეაბილიტაციური ინსტიტუტი, შებას სამედიცინო ცენტრი, თელ-ავივის უნივერსიტეტი, ისრაელი; ალმატის №5 საქალაქო კლინიკური საავადმყოფო, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს შეადგენდა ვეგეტატიური დისფუნქციის გავლენის შეფასება გულ-სისხლძარღვოვანი რისკის დონეზე მეტაბოლური სინდრომის მქონე ინტენსიური დაკვირვების ქვეშ მყოფ პირებში.

გამოკვლეულია 35-70 წლის ასაკის 750 სახელმწიფო მოხელე, მათგან 476 მამაკაცი, 274 ქალი. მეტაბოლური სინდრომი დიაგნოსტირდებოდა IDF და АНА/ NHLBI (2009) კონსენსუსის კრიტერიუმების მიხედვით. ჰემოდინამიკის ვეგეტატიური რეგულაციის მდგომარეობის კვლევა განხორციელდა ვარიაციული ინტერვალომეტრიით. კვლევის “საბოლოო წერტილად” ფასდებოდა მწვავე კორონარული უკმარისობის ნებისმიერი ფორმის, ტვინში სისხლის მიმოქცევის მწვავე მოშლის ან პერიფერიული არტერიული სისხლის მიმოქცევის დარღვევის სხვა ფორმის განვითარება კვლევის პერიოდში. სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა პირსონის χ^2 კრიტერიუმის, ფიშერის ორმხრივი ზუსტი კრიტერიუმის და დანეტის ორმხრივი t-კრიტერიუმის გამოყენებით. მეტაბოლური სინდრომის სიხშირემ შეადგინა 40,3%. ვეგეტატიური დისფუნქცია გამოვლინდა შემთხ-

ვევთა 45,6%-ში. მეტაბოლური სინდრომის და ვეგეტატიური დისფუნქციის შერწყმამ შეადგინა 21,7% და მნიშვნელოვნად გადააჭარბა ამ პათოლოგიათა დამოუკიდებელი არსებობის მოსალოდნელ მანქვენებელს. გამოვლინდა რეგიონული სისხლის მიმოქცევის მწვავე მოშლის მნიშვნელოვანი სიჭარბე მეტაბოლური სინდრომის და ვეგეტატიური დისფუნქციის შერწყმის ჯგუფში. ამ კონტინგენტში, სხვა ჯგუფებთან შედარებით, დადგენილია მნიშვნელოვანი განსხვავებანი: ვეგეტატიური დისფუნქცია მეტაბოლური სინდრომის გარეშე ($\chi^2=4,92$, $p=0,046$); მეტაბოლური სინდრომი ვეგეტატიური დისფუნქციის გარეშე ($\chi^2=4,26$, $p=0,057$); მეტაბოლური სინდრომის და ვეგეტატიური დისფუნქციის არარსებობა ($\chi^2=8,35$, $p=0,022$). ჯგუფებში ამ სინდრომების შეუღლებების გარეშე გამოხატული განსხვავებანი არ გამოვლინდა.

ამრიგად, ვეგეტატიური დისფუნქცია შესაძლოა წარმოადგენდეს მეტაბოლურ სინდრომთან შეუღლებულ და გულ-სისხლძარღვოვანი გართულებების განვითარების რისკის მატეხის მამოდიფიცირებელ ფაქტორს.

EVALUATION OF TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC-STEATOHEPATITIS AND HETEROZYGOTIC FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Yakimenko O., Maznichenko I.

Odessa National Medical University, Ukraine

Today, cardiovascular diseases (CVD) occupy a significant place in the structure of mortality worldwide. The main causes of CVD are atherothrombosis and hypertension. Atherothrombosis is a consequence of the development of atherosclerosis, the manifestation of which occurs as the development of acute coronary syndrome (ACS) [3,4].

It is proved that dyslipidemia is one of the leading factors in the development of CVD, which alone or in interaction with other risk factors can lead to the manifestation of an atherosclerotic process, which undoubtedly influences the course and prognosis of patients with cardiovascular diseases [3,4,7,16].

Lipid metabolism mainly occurs in the liver, abnormalities in the structure and function of the organ may cause atherogenic dyslipidemia [2,16,18]. In this condition, the liver simultaneously becomes the target organ leading to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which can significantly limit the hypolipidemic therapy with statins. LDL are the main atherogenic class, due to the ability to linger in the intima of the arteries [2,11,12]. It is known that morbidity and mortality of patients with NASH has a strong correlation with morbidity and mortality from the cardiovascular diseases [3,7,16]. The pathogenesis of NAFLD and CVD is closely related, as in NAFLD there is lipid accumulation and overload, and their long stay in hepatocytes leads to inflammation of the hepatic parenchyma, steatohepatitis, which results in the release of free radicals and oxidative stress, with rapid depletion of antioxidant systems, including a cellular antioxidant - glutathione [2,5,16,18,20]. At the same time, the induction of NF- κ B is activated, and hepatitis are altered by hepatotoxic mediators (tumor necrosis factor-alpha (TNF)), which stimulates inflammation of the liver tissue and a decrease in insulin sensitivity [7,9,11,18].

Dyslipidemia may be primary - as a result of anomalies in genes, enzymes or transport proteins that are involved in the metabolism of lipids, and secondary, which is a consequence of hormonal imbalances, concomitant diseases and the intake of certain medicines [4].

Familial hypercholesterolemia (FHC) is a common genetic disorder caused by a gene mutation to the low-density lipoprotein (LDL) receptor, which disrupts cholesterol metabolism, leading to malignant increases in atherogenic lipid fractions, contributing to the premature development of atherosclerosis, ischemic heart disease (CHD), and early cardiovascular and cerebrovascular accidents [3,5,7,10,13]. Today, mutations in LDL, Apo-B, and PCSK9 genes are most common, but sporadic mutations of other genes involved in lipid metabolism continue to be actively studied [10,13-15]. Among the FHC, the heterozygous form of FHC (HFHC) 1: 250-500 is most common, it is characterized, as a rule, by the phenotype IIa, less often IIb according to the classification of dyslipidemia by D.Fredrickson. HFHC is an autosomal dominant type of inheritance with an average total cholesterol concentration (TC) of 9-12.9 mmol / l. The manifestation of the cardiovascular diseases, primarily ischemic heart disease (CHD), is more likely to occur in 3-4 decade of life. A severe form of FHC-homozygous FHC (HoFHC) is less common, its prevalence is 1: 250,000 - 1,000,000, as in HFHC, the type of inheritance is autosomal dominant, but in this mutation, there can be both a deep defect and a complete

absence of the LDL receptor [4,6,8,13-15,17]. The concentration of TC varies from 18.0 to 31.0 mmol / l, often tuberous and tendinous xanthomas, xanthelasma, lipid arches of the cornea are present in the patient, and in the absence of adequate therapy, premature death occurs before the age of thirty [4,6,9,10,19,20].

It is known that statin therapy is also the first line in treatment of dyslipidemia [6,13,17,19]. Patients with FHC have a lifelong high risk of developing cardiovascular accidents, therefore, statin therapy is given continuously and in the maximum tolerated doses. A number of large studies have shown that lipid-lowering therapy with statins is associated with a risk of a number of side effects including hepatobiliary system [3,4,18,19]. It is known that NAFLD is a pathological condition in which the formation of steatosis occurs, i.e. excessive accumulation of lipids in the liver tissue in the form of triglycerides [11,12,16,18]. Independently in NAFLD steatosis does not correlate with the growth of short-term morbidity and mortality, however, the progression of the disease to the NASH stage is potentially fatal, and is associated with an increased risk of fibrosis, cirrhosis, hepatic insufficiency and hepatocellular carcinoma [4,9,11,16].

Despite significant achievements in the management of patients with FHC, the problem of effective and safe therapy of HFHC with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) remains important.

The aim of the study was to increase the efficacy of treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis and heterozygous familial hypercholesterolemia by developing a personalized approach to therapy using rosuvastatin 20 mg / day and the combined hepatoprotector "Gepadif" at the outpatient and inpatient stages of treatment, taking the complaints, history, physical examination methods, laboratory (general clinical, biochemical, molecular genetic investigation methods) and instrumental studies (ultrasound and echocardiographic method of investigation, electrocardiogram) as well as statistical methods.

Material and methods. A retrospective analysis of laboratory indices of blood serum lipid spectrum and indices of the liver functional activity was made in 647 patients, 245 case histories were analyzed, 124 patients with hypercholesterolemia and NASH were examined in a complex manner.

The object of the study was 55 patients (mean age 55.45 ± 5.5 years) with a clinical diagnosis of HFHC, NAFLD in the stage of steatohepatitis. The diagnosis of HFHC was made on the basis of the clinical management of the expert group on familial hypercholesterolemia of the National Lipid Association of the USA "Familial hypercholesterolemia: examination, diagnosis and treatment of adults and children," guidelines of the Association of Cardiologists of Ukraine "Dyslipidemia: diagnosis, prevention and treatment," the generalized treatment guidelines on familial hypercholesterolemia of the International Fund for Family Hypercholesterolemia. The diagnosis of NASH was made on the basis of the "Unified clinical protocol for primary, secondary (specialized) medical care: non-alcoholic steatohepatitis", the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL).

All patients who were involved in the study were divided into two groups: the first group - n=28, of whom women 57% (n=16), men 43% (n=12) received rosuvastatin 20 mg orally, once a day; the second group of patients - n=27, women 59% (n=16), men

41% (n=11) received rosuvastatin 20 mg orally, once a day and a hepatoprotector "Gepadif" 2 capsules, orally, 3 times a day. The control group consisted of 20 practically healthy persons.

The control group consisted of 20 practically healthy individuals aged 20 to 40 years who had no complaints during the consultation, there were no pathological changes during physical examination, and the indices of laboratory and instrumental methods of the investigation corresponded to the reference indices characteristic of healthy individuals.

Evaluation of the efficacy and safety of lipid-lowering therapy was assessed on the 45th and 90th days of therapy.

Verification of pathological conditions and somatic pathology was carried out according to ICD-10 classification. All examined was conducted a comprehensive examination, including assessment of complaints, history, physical (clinical) data, results of the laboratory data (blood count, urinalysis), the functional activity of the liver was assessed by determining activity of hepatic transaminase (alanine aminotransferase (ALT), aspartate-aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (AFP)), the lipid spectrum was determined by the photocolarithmic method (total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), triglycerides (TG), atherogenic index (AI) creatine phosphokinase (CPK)), instrumental (ultrasound examination of the abdominal organs (US AO), electrocardiogram (ECG) echocardiography (EchoCG)) and molecular genetic examinations (personification of statin dosage by determining polymorphism of the *SLCO1B1* gene).

The study did not include patients consuming alcohol, hepatotoxic drugs with signs of viral or autoimmune hepatitis.

All patients were administered individual physical doses, according to individual tolerance to physical exertion, diet therapy.

Statistical processing of the data was carried out on the 45th and 90th day from the start of therapy, using the standard Microsoft Excel software package. Estimation of the probability of discrepancy of the mean values was carried out using Student's paired t-criterion. The results were considered statistically significant at a value of $p < 0.05$.

Results and their discussion. There was made a retrospective analysis of the laboratory indices of the blood serum lipid spectrum and indices of the functional activity of the liver of 647 patients, 245 case histories were analyzed, followed by a com-

prehensive examination of 124 patients, of whom 55 patients (55.45±5.5 years) with clinical diagnosis of HFHC, NAFLD in the stage of steatohepatitis.

At the time of the beginning of the study, dyslipidemia occurred in both groups, namely, an increase in TC, LDL, and a decrease in the level of HDL cholesterol, the TG level was within reference values, which generally contributed to the increase in CI and corresponded to IIa type of hypercholesterolemia according to Fredrickson.

In the patients of the first group, TC was significantly elevated relative to the control group ($p < 0.001$) and was 9.39 ± 0.73 mmol/l. The patients of the second group also experienced hypercholesterolemia - 9.4 ± 0.74 mmol/l ($p < 0.001$). The level of LDL in the blood serum was increased in both groups ($p < 0.001$): in the first - 7.16 ± 0.6 mmol/l and the 2nd - 7.21 ± 0.17 mmol/l. The level of HDL was close to the lower limit of the basal value, both in the first and second group ($p < 0.005$) and made: the 1st group - 1.5 ± 0.4 mmol/l; the 2nd - 1.48 ± 0.34 mmol/l. The level of TG in both groups did not exceed the reference values.

When analyzing the biochemical activity of the liver transaminases of both groups before the study, it was revealed that ALT and AST were significantly increased activity in both groups in relation to the control one ($p < 0.001$), in the first group the ALT was 102.5 ± 13.74 units/l and AST - 78.32 ± 17.97 units/l; in the second group the ALT was 99.63 ± 20.86 units/l, and AST was 84.03 ± 20.38 units/l, respectively.

As a result of the molecular genetic study of polymorphism of the *SLCO1B1* gene, 14 (50%) of the carriers of the wild type *c.521TT*, 11 (39.2%) were identified in the patients of the first group with the genotype *c.521TC* and 3 (10.8%) patients with the genotype *c.521CC*, in the patients of the second group, diagnostic results revealed 17 (63%) carriers of the genotype *c.521TT*, 8 (26.9%) with the genotype *c.521TC* and 2 (7.4%) with the genotype *c.521CC*.

In a comparative evaluation of the results of the lipid profile of the blood in the dynamics, on the 45th day of therapy with rosuvastatin at a dose of 20 mg the first group was found to have a tendency to decrease in the level, but they did not attain reliability: TC and LDL, in particular, TC decreased by 13.6% and was 8.11 ± 1.35 mmol/l, and a decrease by 16.4% was observed in LDL, which was 5.99 ± 1.0 mmol/l compared to their baseline data.

Table 1. Dynamics of biochemical blood indices in patients of the first group ($M \pm m$)

Index	Initial level	The 45 th day	The 90 th day
Total cholesterol (TC)	9.39 ± 0.73 mmol/l *	8.11 ± 1.35 mmol/l	6.65 ± 0.97 mmol/l **
LDL	7.16 ± 0.6 mmol/l *	5.99 ± 1.0 mmol/l	4.24 ± 0.82 mmol/l **
HDL	1.5 ± 0.4 mmol/l *	1.51 ± 0.62 mmol/l	2.06 ± 0.43 mmol/l **
ALT	102.5 ± 13.74 U/l *	67.54 ± 18.57 U/l	52.57 ± 12.56 U/l **
AST	78.32 ± 17.97 U/l *	55.18 ± 15.50 U/l	34.29 ± 7.77 U/l **

note: * - $p < 0.001$ relative to the control group; ** - $p < 0.005$ relative to the baseline

Table 2. Dynamics of biochemical indices of blood in patients of the second group ($M \pm m$)

Index	Initial level	The 45 th day	The 90 th day
Total cholesterol (TC)	9.4 ± 0.74 mmol/l *	7.88 ± 0.68 mmol/l	5.1 ± 0.59 mmol/l **
LDL	7.2 ± 1.0 mmol/l *	5.41 ± 0.62 mmol/l	2.23 ± 0.58 mmol/l **
HDL	1.48 ± 0.3 mmol/l *	2.16 ± 0.22 mmol/l	2.56 ± 0.29 mmol/l **
ALT	99.63 ± 20.86 U/l *	59.07 ± 19.46 U/l	32.16 ± 7.83 U/l **
AST	84.03 ± 20.38 U/l *	44.59 ± 19.47 U/l	30.11 ± 6.32 U/l **

note: * - $p < 0.001$ relative to the control group; ** - $p < 0.005$ relative to the baseline

When analyzing the data of biochemical studies in the patients of the first group on the 90th day of oral administration of rosuvastatin 20 mg once a day, it was revealed that the level of TC decreased by 29.2% compared to the baseline before the start of therapy, and was 6.65 ± 0.97 mmol/l ($p < 0.005$). The level of LDL decreased by 40.8% when compared with the baseline and was 4.24 ± 0.82 mmol/l ($p < 0.005$). The level of HDL increased by 37% compared with before treatment, and amounted to 2.06 ± 0.43 mmol/l ($p < 0.05$).

Analyzing the data of biochemical studies of hepatic transaminases of the first group, a tendency to decrease activity was revealed on the 45th day of statin therapy, but no statistically significant changes were noted. On the 90th day of treatment with rosuvastatin 20 mg/day the patients of the first group had a decrease activity in ALT by 49%, and amounted to 52.57 ± 12.56 units/l ($p < 0.005$); the AST activity decreased by 56.2%, which was 34.29 ± 7.77 units/l ($p < 0.005$) compared to the baseline.

When analyzing the effectiveness of lipid-lowering therapy with the addition of a complex hepatoprotector, there was a more pronounced tendency to the decrease of TC and LDL, in particular, the level of TC decreased by 16.2% and made 7.88 ± 0.68 mmol/l but the levels did not reach statistical reliability in the patients of the second group on the 45th day. There was also a decrease in LDL by 25%, which made 5.41 ± 0.62 mmol/l. The blood serum level of HDL was characterized by an increase by 45% and amounted to 2.16 ± 0.22 mmol/l on the 45th day of therapy.

As for the indices of activity of the liver enzymes of the second group, there was a marked tendency to decrease activity in ALT on the 45th day of lipid-lowering therapy, but it was statistically insignificant: the activity of enzymes decreased by 41% and amounted to 59.07 ± 19.46 units/l; AST also had a tendency to decrease activity and on the 45th day of lipid-lowering therapy with rosuvastatin 20 mg/day and complex hepatoprotector, was 44.59 ± 19.47 units/l, which is 47% lower than the baseline, but the levels did not reach statistically significant values.

In the comparative analysis of the data of the biochemical indices of the lipid spectrum of the patients of the second group on the 90th day of rosuvastatin 20 mg once daily and hepatoprotector 2 capsules 3 times a day with the data obtained before the study, it was noted that the level of TC decreased by 46% and amounted to 5.1 ± 0.59 mmol/l ($p < 0.005$), the level of LDL significantly decreased by 68.5% and made 2.23 ± 0.58 mmol/l in comparison with the baseline ($p < 0.005$). When analyzing the results of HDL, it was noted that the level gradually increased and the increase was 73% on the 90th day in relation to the initial index - 2.56 ± 0.29 mmol/l ($p < 0.005$).

In analyzing laboratory indices of activity of hepatic enzymes of the second group, it was revealed that the activity of hepatic transaminases significantly decreased: ALT by 68% and was 32.16 ± 7.83 units/l ($p < 0.005$) on the 90th day of lipid lowering therapy, the activity of AST decreased by 64% and made 30.11 ± 6.32 U/l, which allowed reaching the limits of the reference values ($p < 0.005$).

It should be noted that despite the decrease in the leading lipid profile of both groups of patients, there was a significant more pronounced decrease in LDL cholesterol by 68.5% in the second group, which made it possible to achieve the target LDL-C level for 90 patients. It was found that the decrease in LDL in lipid-lowering therapy between the first and second groups was more pronounced in the patients of the second group that received statin with a complex hepatoprotector, the difference between the LDL-C values on the 90th day of therapy was 2.01

mmol/l, respectively. At the same time, the LDL level of the first group did not reach the target level during the therapy, and was 4.24 ± 0.82 mmol/l.

In 90 days of lipid lowering therapy, there was revealed the advantage of statin therapy with rosuvastatin 20 mg once a day and a combined hepatoprotector based on carnitine, which was confirmed by the achievement of the target LDL level in 19 patients of the second group. At the same time there was a decrease in TC by 16% on the 45th day of therapy and by 52% in comparison with the baseline level on the 90th day of treatment. In patients of the first group, the changes in the TC index were less significant; in particular, the decrease in TC was 13.6% on the 45th day and decreased by 29.2% compared to the baseline on the 90th day of therapy.

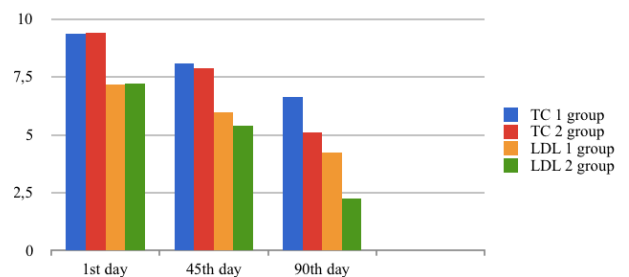


Fig. 1. Comparative analysis of the dynamics of biochemical indices of the lipidogram TC and LDL of the first and second groups

On the basis of the results of the lipidogram in all patients, there was noted a decrease in CI in both groups: CI decreased by 49% and amounted to 2.32 ± 0.62 ($p < 0.005$) in the patients of the first group on the 90th day, monotherapy with statin; CI decreased by 73.5% and made 1.52 ($p < 0.005$) in the patients of the second group, which was mainly due to an increase in the HDL index. When the HDL index of the first and second groups was compared on the 90th day of therapy, it was revealed that in the first group the HDL cholesterol levels increased by 37% compared to the baseline values of 2.06 ± 0.43 mmol/l ($p < 0.005$), and HDL of the second group - by 73% and amounted to 2.56 ± 0.29 mmol/l ($p < 0.005$), which may indicate that against the background of statin therapy as well as the normalization of functioning and metabolism in hepatocytes, a more pronounced compensatory shift in favor of HDL occurs, which accelerates the exchange of atherogenic lipids, and is undoubtedly an important indicator for the prognosis.

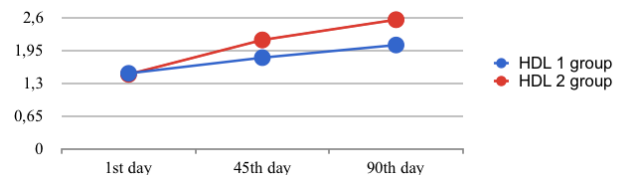


Fig. 2. Dynamics of HDL of the first and second groups

In conducting a comparative analysis of the clinical efficacy and safety of statin use for NASH course and the functional state of the liver, it was found that taking rosuvastatin 20 mg and hepatoprotector "Gepadif" has advantages over monotherapy with statin, which was characterized by an improvement in the subjective status in all patients of the second group, absence of complaints, in particular, a feeling of discomfort in the right hypochondrium, dyspeptic disorders. Out of the patients of the first group receiv-

ing monotherapy rosuvastatin 20 mg once a day 13 patients (48%) had complaints on heaviness in the right hypochondrium, dyspeptic disorders were in 17 (63%) patients, periodic pain in the right hypochondrium region in 7 (26%) patients were noted on the 90th day. In a number of cases, a doubled increase in the activity of hepatic transaminases was observed (ALT, AST) in the blood serum on the 90th day of therapy in patients of the first group, in 6 (22%) patients in comparison with baseline parameters.

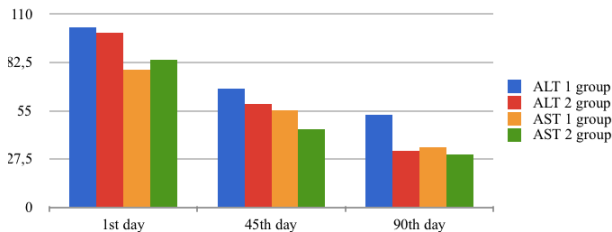


Fig. 3. Comparative analysis of the dynamics of biochemical indices of hepatic transaminases (ALT, AST) in patients of the first and second groups

Thus, in therapy of HFHC with NASH the use of rosuvastatin 20 mg orally, once in 24 hours for a long time, and hepatoprotector "Gepadif" 2 capsules 3 times with possible repetition of the hepatoprotector for the course of 90 days can ensure maximum effectiveness and safety of therapy, the therapy of choice.

Conclusions. 1. A comprehensive examination was made, including a molecular genetic diagnosis - the determination of the *SLCO1B1* gene polymorphism. Patients were chosen personalized lipid-lowering therapy and the determined maximum tolerated doses of statins.

2. When treating patients with characteristic subjective and objective manifestations of HFHC with NASH, it is advisable to use a combination of lipid-lowering therapy, consisting of rosuvastatin at a dose of 20 mg orally once per day for a long time and 2 capsules of the hepatoprotector 3 times per the course of 90 days, with possible repetition of the hepatoprotector course to achieve target levels of LDL.

3. Standard lipid-lowering therapy, including a statin (rosuvastatin 20 mg), led to a significant improvement in the subjective and objective manifestation of HFHC with NASH, but did not contribute to the achievement of target levels of LDL.

4. The use of the hepatoprotector and rosuvastatin 20 mg/day contributes to the reliable achievement of the LDL targets for 90 days of therapy <2.5 mmol/l in 22 (82%) patients, after 90 days of therapy in comparison with monotherapy with rosuvastatin 20 mg/day, which was accompanied by a significant achievement of the target lipid level in 11 (39%) patients.

5. The use of a combined hepatoprotector along with rosuvastatin contributed to a significant decrease activity in the liver transaminase levels: ALT decreased by 48.4% and amounted to 38.85±11.54 U/l for 90 days of lipid-lowering therapy, while AST decreased by 44.2% and made 32±11.54 units/l.

Prospects for further investigation. Further investigations should be directed at the search for new therapeutic targets, more effective and safe methods of treatment of the liver diseases in the course of simultaneous HFHC and NASH, taking into account the pathogenesis of NASH, which has a strong correlation with morbidity and mortality from the cardiovascular accidents. Also the search for new, more reliable markers for the manifestation of HFHC and NASH, is necessary for assessing the activity, progression of the disease, and evaluation of the effectiveness and safety of the therapy.

REFERENCES

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» / Н. В. Харченко, О. М. Ліщина, Г. А. Анохіна [та ін.] // 2014. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20140616_2.html.
2. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Л. А. Звенигородцева, Н. Г. Самсонова, Н. В. Мельникова та ін. // Клиническая гастроэнтерология - №07 - 2010 - С. 25 - 33.
3. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / О. І. Мітченко, М. І. Лутай / 2011. - Київ - С.40
4. Латфуллин И. А. / Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение / И. А. Латфуллин // 2ое изд. - Изд. Казан. универ. - 2017. - Казань - 426 С.
5. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року / М. К. Хобзей, Н. В. Харченко, О. М. Ліщина [та ін.] // 2014. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMND_NSTPT.pdf.
6. The agenda for Familial Hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association / S. S. Gidding, M. A. Champagne, S. D. de Ferranti J. Defesche, Matthew K. et al // Circulation - 132 - 2015 - P. 2167 - 2192.
7. Alkagiet S. / Association between nonalcoholic fatty liver disease and ischemic stroke / S. Alkagiet, A. Papagiannis, K. Tziomalos // World J. Hepatol. - 27 (10) - 2018. - P. 474 - 478.
8. Clinical, Anthropometric and biochemical characteristics of patients with or without genetically confirmed Familial Hypercholesterolemia / A. Lorenzo, JDLD Silva, CE James et al // Arq. Bras. Cardiol. - 110. - 2018. - P. 119 -123.
9. Clinical and histological determinate of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients / M. Nouredin, K. P. Yates, I. A. Vaughn et al // Hepatology - 58(5). - 2013. - P. 1644 - 1654.
10. Clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia in a Polish outpatient metabolic clinic: a retrospective observational study / L. Klosiewicz-Latoszek, B. Cybulska, J. Bialobreska-Paluszkiwicz et al // Arch. Med. Sci. - 14(5) - 2018 - P. 962 - 970.
11. Cytokeratin 18, alanin aminotransferase, platelets and triglycerides predict the presence of nonalcoholic steatohepatitis / W. Can, C. Zhao, C. Shen, Y. Wan // PloS One. - 8(12). - 2013. - doi:10.1371/journal.pone.0082092
12. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias / Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Russ. J. Cardiol. - 5 (145) - 2017. - P. 7 - 77.
13. Familial Hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National lipid Association Expert on familial Hypercholesterolemia / A. Goldberg, P. N. Hopkins, P. P. Both et al // J. Clin. Lipidology - 5. - 2011. - P. S1 - S8.
14. Prajapati R. / Familial hypercholesterolemia supra-valvular aortic stenosis and extensive atherosclerosis / R. Prajapati, V. Agrawal // Indian Heart J. - Vol. 70 Issue 4. - 2018 - P. 575 - 577.
15. Guidelines for diagnosis and treatment of Familial Hypercholesterolemia 2017 / M. Harada-Shimba, H. Arai, Y. Ishogaki et al // J. Atheroscler. Thromb. - 1:25(8) - 2018. - P. 757 - 770.
16. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in patients with

non-alcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis / R. Fadaei, H. Poustchi, R. Meshkani et al // Sci. Rep. - 8(10). - 2018 - P. 11691.

17. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation // International Journal of Cardiology - 171 - 2014 - P. 309 - 325.

18. Ipsen D. H. / Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease / D. H. Ipsen, J. Lykkesfeldt, P. Tveden-Nyborg // Cell Mol. Life Sci. - 75 (18) 2018 - P. 3313 - 3327.

19. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: rationale and design of the global EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration / the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration, A. Akram, S. R. K. Seshasai et al. // Atherosclerosis supply. - 22. - 2016. - P. 1 - 32.

20. The task Force for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Our. Heart J. - 2011. - Vol.32. - P.1769 - 1818.

SUMMARY

EVALUATION OF TREATMENT EFFICACY IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC-STEATOHEPATITIS AND HETEROZYGOTIC FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Yakimenko O., Maznichenko I.

Odessa National Medical University, Ukraine

The aim of the study was to increase the efficacy of treatment of patients with HFHC and NASH by developing a personified approach to the therapy with rosuvastatin 20 mg/day and combined hepatoprotector at the inpatient and outpatient stages of treatment.

124 patients with clinical HFHC were examined. The object of the study was 55 patients (age 55.45±5.5 years) with a clinical diagnosis of HFHC, NASH. All patients underwent a detailed physical examination, laboratory-instrumental (general clinical, biochemical (hepatic transaminases, lipidogram, ultrasonography of the abdominal organs), molecular genetic examination (polymorphism of the *SLCO1B1* gene). Two groups of study were formed, in the first group patients received rosuvastatin 20 mg/day, in the second group - rosuvastatin 20 mg/day and combined hepatoprotector 2 capsules 3 times a day for 90 days.

The patients treated with rosuvastatin 20 mg/day and hepatoprotector were revealed a reliable decrease in the level of TC by 46%, which was 5.1±0.59 mmol/l ($p<0.005$), the level of LDL significantly decreased by 68.5% - 2.23±0.58 mmol/l ($p<0.005$), the level of HDL increased by 73% and amounted to 2.56±0.29 mmol/l ($p<0.005$). On the 90th day of therapy, the activity of hepatic transaminases reached reference values: ALT 32.16±7.83 units/l, AST - 30.11±6.32 units/l ($p<0.005$). Based on the complex examination and determination of polymorphism of *SLCO1B1*, a personified dose of statin was selected.

Keywords: heterozygous familial hypercholesterolemia, non-alcoholic steatohepatitis, statin therapy, polymorphism of the *SLCO1B1* gene.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ И ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Якименко Е.А., Мазниченко Е.А.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГХ) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) путем разработки персонифицированного подхода к терапии с применением розувастатина 20 мг/сутки и комбинированного гепатопротектора на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

Обследовано 124 пациента с клинической ГСГХ, из них 55 пациентов в возрасте 55,45±5,5 лет с клиническим диагнозом ГСГХ и НАСГ. Всем пациентам проведено детальное физикальное обследование, лабораторно-инструментальные общеклинические и биохимические (печеночные трансаминазы, липидограмма, УЗД органов брюшной полости), молекулярно-генетические (полиморфизм гена *SLCO1B1*) исследования. Сформировано две группы больных: в I группе пациенты получали розувастатин 20 мг/сутки, во II группе - розувастатин 20 мг/сутки и комбинированный гепатопротектор по 2 капсулы 3 раза в сутки 90 дней.

У пациентов, получавших терапию розувастатином 20 мг/сутки и гепатопротектором, выявлено достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХ) на 46%, что составило 5,1±0,59 ммоль/л ($p<0,005$), уровень липопротеидов низкой плотности достоверно снизился на 68,5% - 2,23±0,58 ммоль/л ($p<0,005$), уровень липопротеидов высокой плотности увеличился на 73% и составил 2,56±0,29 ммоль/л ($p<0,005$). На 90 сутки терапии активность печеночных трансаминаз достигла референсных величин: АЛТ - 32,16±7,83 ед/л, АСТ - 30,11±6,32 ед/л ($p<0,005$). На основании комплексного обследования и определения полиморфизма *SLCO1B1* подобрана персонифицированная доза статина.

რეზიუმე

არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტის და ოჯახური ჰეტეროზიგოტური ჰიპერქოლესტერინემიით პაციენტების მკურანალობის ეფექტურობის შეფასება

ე. იაკიმენკო, ე. მანნიჩენკო

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტით და ოჯახური ჰეტეროზიგოტური ჰიპერქოლესტერინემიით პაციენტების მკურანალობის ეფექტურობის ამაღლება თერაპიის პერსონიფიცირებული მიდგომის შემუშავების გზით როზუვასტატინის (20 მგ/დღე-ღამეში) და კომბინირებული ჰეპატოპროტექტორის გამოყენებით მკურანალობის სტაციონარულ და ამბულატორიულ ეტაპებზე.

გამოკვლეულია 124 პაციენტი ოჯახური ჰეტეროზიგოტური ჰიპერქოლესტერინემიით. კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა 55 პაციენტი (55,45±5,5 წელი) კლინიკური დიაგნოზით არაალკოჰოლური სტეატოჰეპატიტი და ოჯახური ჰეტეროზიგოტური ჰიპერქოლესტერინემია. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა დეტალური ფიზიკალური და ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამოკვლევა (საერთო კლინიკური, ბიოქიმიური – ღვიძლის ტრანსამინაზები, ლიპიდოგრამა, მუცლის ღრუს ორგანოების ულტრაბგერითი დიაგნოსტიკა), მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევა (გენი SLCO1B1-ს პოლიმორფიზმი). გამოიყო პაციენტთა ორი ჯგუფი. პირველი ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ როზუვასტატინს - 20 მგ/დღე-ღამეში, მეორე ჯგუფის პაციენტები - როზუვასტატინს - 20 მგ/დღე-ღამეში და კომბინირებულ ჰეპატოპროტექტორს, დღით 2 კაფსულა დღეში 90 დღის

განმავლობაში. პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ როზუვასტატინს და ჰეპატოპროტექტორს გამოვლინდა საერთო ქოლესტერინის სარწმუნო შემცირება 46%-ით, რამაც შეადგინა $5,1 \pm 0,59$ მმოლ/ლ ($p < 0,005$); დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდები სარწმუნოდ შემცირდა 68,5%-ით - $2,23 \pm 0,58$ მმოლ/ლ ($p < 0,005$). მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების დონე მოიმატა 73%-ით და შეადგინა $2,56 \pm 0,29$ მმოლ/ლ ($p < 0,005$). თერაპიის 90-ე დღეს ღვიძლის ტრანსამინაზების აქტივობამ მიაღწია რეფერენსულ სიდიდეებს: ალანინამინოტრანსფერაზა - $32,16 \pm 7,83$ ერთ/ლ, ასპარტატამინოტრანსფერაზა - $30,11 \pm 6,32$ ერთ/ლ ($p < 0,005$). კომპლექსური კვლევის და გენი SLCO1B1-ის პოლიმორფიზმის განსაზღვრის საფუძველზე შეირჩეულ იქნა სტატინის პერსონიფიცირებული დოზა.

STUDY OF BONE TISSUE REPARATION AFTER A FEMUR FRACTURE DEPENDING ON THE CORRECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MODEL OBJECT RATTUS NORVEGICUS (RAT GRAY)

¹Babalyan V., ¹Valilshchikov M., ¹Pavlov S., ²Koshevaya E., ³Fedota O.

¹Kharkiv Medical Academy Of Postgraduate Education; ²National Pharmaceutical University;
³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The importance of a comprehensive study of multifactorial diseases resulting from their high prevalence among the population, physical discomfort of patients and the severity of diseases, often leading to disability, reduction quality of life and disturbance of social and psychological adaptation of patients.

The basis of many chronic diseases of non-infectious nature are both common genes and common metabolic processes. Such syntropic diseases include a wide range of cardiovascular diseases, among which diseases with hypertensive syndrome occupy a special place. Many of the genes included in the genetic network of arterial hypertension contribute to the development of other pathologies, forming the common molecular pathogenetic basis of common chronic diseases [3,5,9,11,19]. One of the pathologies associated with arterial hypertension is osteoporosis. The processes of bone remodeling and regulation of blood pressure are caused by common genetic determinants underlying the development of these diseases [3,22]. It is known that patients with osteoporosis have a higher risk of cardiovascular diseases, hypertension, than patients with normal bone mineral density (BMD). Studies conducted on model animals, including recombinant inbred rat strains, show that vascular calcification is a very complex mechanism that includes paths similar to those described in normal bone calcification [21]. In addition, the inverse relationship between vascular damage and BMD parameters can be determined both by general etiology and by factors such as tobacco smoking, low calcium intake and an unbalanced diet, low levels of vitamin D in the body, old age, and availability of diabetes [25]. The study and specification of the mechanisms of osteoporosis and cardiovascular diseases is the basis of prophylactic and therapeutic approaches in both conditions. To solve practical medical problems, it seems relevant to carry out the correction and treatment of syntropic diseases at the same time to achieve the maximum positive effect.

It is known that the most serious complication of osteopo-

rosis is bone fractures, especially fractures of the proximal femur, which make up to 30% in the structure of inpatient trauma pathology and are a serious medical and social problem. Most patients with this pathology belong to the elderly and senile age and in 66-80% of them hypertension is noted, which can cause a delay in surgical intervention, complicate the pre- and postoperative period at all its stages, affects the rate of rehabilitation of patients, and be one of the main reasons for the unsatisfactory results of surgical treatment of fractures of the proximal femur [3,5,9,11,19].

In connection with the foregoing, it seems relevant to argue a treatment regimen involving the simultaneous correction of both pathologies using the Rattus norvegicus model object (gray rat).

The purpose of our work was to assess the role of arterial hypertension and its correction for bone tissue repair after fractures of the proximal femur with intramedullary osteosynthesis.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Central Research Laboratory of the Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education. Model object used - gray rat, Wistar and SHR lines. The average weight of the animal was 210 ± 30 g at the age of 9 months. Three groups of rats of 10 animals each were formed. The first group (SHR 1) was a model of animals with genetically determined arterial hypertension SHR (spontaneously hypertensive rat), which was used to correct arterial hypertension in the form of enalapril monotherapy 5 ml/kg. The rats of the SHR line of the second group (SHR 2) did not receive monotherapy. The third group, the control group (Wistar), consisted of normotensive animals of the Wistar line. Blood pressure (BP), systolic blood pressure (MAP) and diastolic blood pressure (DBP) were recorded by animals using a non-invasive tail method before performing surgery and in the postoperative period using the blood pressure measurement system of small animals LE 5001 PRESSURE METER (Spain, Panlab SLU).

In accordance with the "General principles of experiments on animals (Strasbourg, 1986; Kiev, 2001) all animals under general anesthesia (mononarcosis of zoletil at the rate of 10 mg/kg body weight) without cutting soft tissues using crampons wearing silicone tubes, were produced a mechanical effect on the proximal femur perpendicular to the bone axis until a fracture appeared in it [10]. For fixation and stabilization of the fracture, a closed mini-invasive intramedullary osteosynthesis was made by retrograde injection of Kirschner's needles through the knee joint. For the fixation and stabilization of the fracture, a closed mini-invasive intramedullary osteosynthesis was performed by the retrograde method of introducing Kirchner's knitting needles through the knee joint. A check on the stability of the fixation for the absence of angular and rotational mobility of the fragments of the bone, on the absence of mobility restrictions in the knee and hip joint joints. In the postoperative period, the second group of SHR rats was given an enalapril solution at a dosage of 5 mg / kg of body weight daily from the time of surgical intervention by probe insertion into the stomach. During the postoperative period, animals with a periodicity once a week were given measurements of blood pressure by the device. Animals were withdrawn from the experiment 28 days after surgery. After slaughtering animals, the femur was isolated with the removal of soft tissues. In the macroscopic examination of femoral preparations, after the removal of intramedullary fixation, an evaluation was made of the macroscopic structure of the bone tissue and the angular mobility in the region of the simulated fracture. Resection of the bone region at the level of the simulated fracture was also performed and the samples were transmitted to the histological examination. Samples of bone tissue of experimental rats were fixed in 10% neutral formalin, decalcified in 5% nitric acid solution, carried out through alcohols of increasing strength (50°, 70° alcohol and twice 96°), alcohol with chloroform, chloroform, enclosed in paraffin. The prepared sections of 7-10 microns thick, stained with hematoxylin and eosin, according to Van Gisona, were analyzed in the field of view of the microscope «Primo Star» (Zeiss). Photographs the preparations using a Microocular digital camera. In the part of the rats, during the histological examination, the area of the diaphyseal fracture in which the false joint was formed is clearly defined in the preparations, indicating a violation of the bone regeneration process and slowing down the consolidation of bone fragments (Fig. 1).

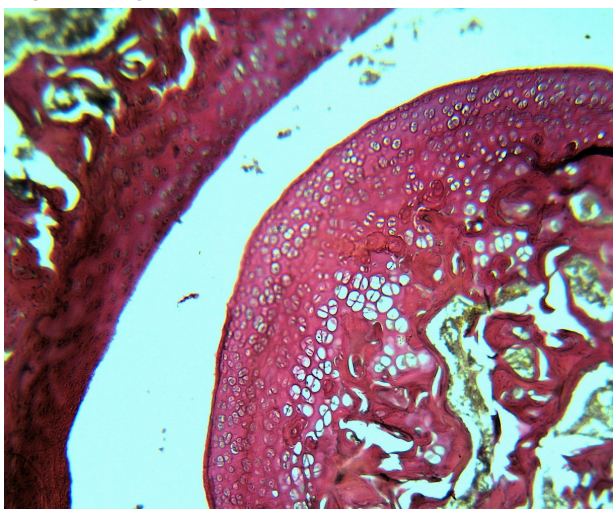


Fig. 1. False joint in the fracture zone. Cartilage and bone tissue. WacGisona Pyrofuxin.10, 10

At the ends of the non-touching bone fragments there is a hyaline-like cartilage tissue, the cells in which are arranged in randomly isogenic groups of 2 or 4 chondrocytes. At the same time, both functionally active cells with a clearly visible nucleus and chondrocytes are detected at different stages of necrosis. On the part of bone fragments based on cartilage tissue, active bone formation is observed in the form of a developing network of bone trabeculae. Surrounded by bone fragments and areas of cartilage tissue, proliferation of connective tissue is observed, in appearance resembling a joint capsule (Fig. 2).

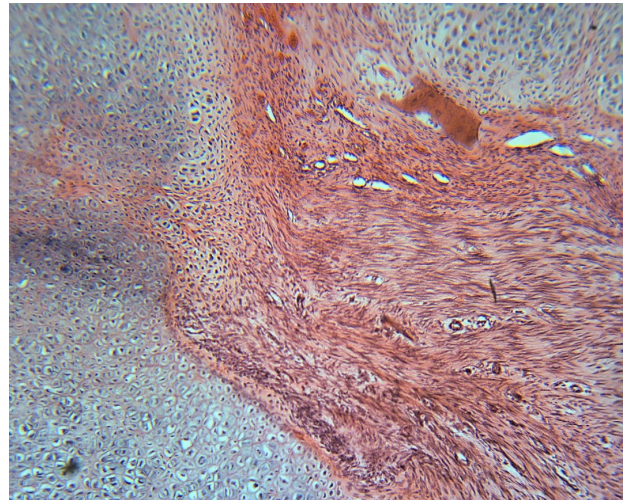


Fig. 2. False joint in the fracture zone: proliferation of connective tissue. Hematoxylin and eosin. 10, 10

In another part of the rats, the zone of the diaphyseal fracture was performed with excess bone callus, in which the cartilage tissue is gradually replaced by the bone tissue: the vessels sprout into it, the edges of the gaps become sharply basophilic, the cells acquire the structure characteristic of the calcified cartilage zone. The newly formed bone tissue has a small-heaped structure, functionally active osteoblasts are determined on the outer surface of some trabeculae, which indicates an increase in osteogenesis (Fig. 3).

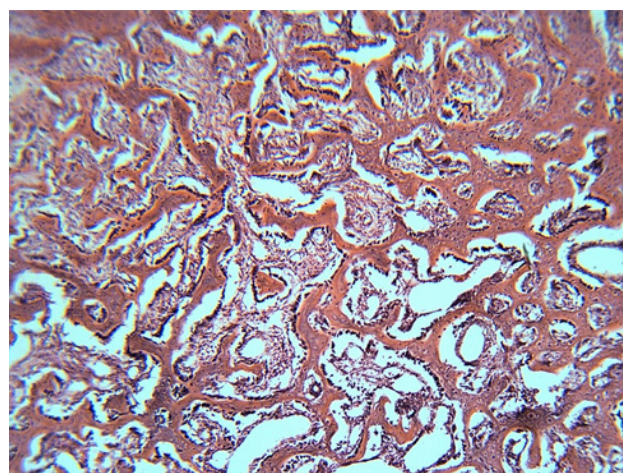


Fig. 3. Bone tissue of small-leaf structure in the fracture zone. Hematoxylin and eosin. 10, 10

The verification of the distribution of quantitative dates for compliance with the law of normal distribution was performed using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnova criteria [1].

Table. Dynamics of indicators of SHR and Wistar rats in the process of intramedullary osteosynthesis after fractures of the proximal femur

Sign	Groupofrats			Statistics
	SHR 1	SHR 2	Wistar	
Bodyweight, g	215,5±5,9*	219,9±4,5*	222,0±5,4*	0,945*
HR, beats/min	380,6±4,4*	377,8±8,1*	295,4±11,1	0,909*
N, %	60*	30*	80	0,01
Systolic and diastolic blood pressure, mmhg, days				
SBP 1 DBP1	219,7±2,5* 123,5±2,3	215,2±3,9* 113,2±3,75	127,3±1,3 97,8±1,0	0,245*
SBP 7 DBP 7	188,6±2,8* 111,8±3,3	212,0±2,7* 112,8±2,9	125,5±1,4 100,0±1,8	0,230*
SBP 14 DBP 14	164,5±3,5* 102,6±3,2	212,7±2,9* 112,1±2,4	129,0±1,4 96,9±1,0	0,013*
SBP 21 DBP 21	151,5±2,5* 96,8±2,6	210,5±2,5 111,3±2,2	129,5±1,6 97,8±1,1	0,141*
SBP 28 DBP 28	132,5±3,1* 93,3±2,5	212,5±2,4 107,5±1,9	124,3±3,0* 96,5±1,5	0,630*
Statistics SBP DBP	0,0002 0,226	0,999 0,995	0,996 0,998	-

note: HR - heart rate, N - part of rats with complete fusion of the fracture zone in the postoperative period, SBP - systolic blood pressure, DBP - diastolic blood pressure, SHR 1 - group of spontaneous hypertension of the SHR line receiving enalapril, SHR 2 - group of rats with spontaneous hypertension of the SHR line, Wistar - Wistar line of normotensive rats

When comparing several groups, the univariate analysis of variance of Kruskal-Wallis was used, the arithmetic means - the Mann-Whitney method. The analysis of the distribution of data was carried out by the Pearson χ^2 test. The study of the relationships between the characters was assessed using the Spearman correlation analysis.

Results and their discussion. The results of the study showed (Table 1) that in the preoperative period, blood pressure values in the group of conditionally healthy animals of the Wistar line were SBP 127.3±1.3 and DBP 97.8±1.0. In animals of the SHR line in both experimental groups, at this stage, blood pressure indicators were comparable, significantly different from the rats in the control group. In the postoperative period, there was a dynamics - a decrease in the SBP indicators of animals in the SHR 1 group who received enalapril monotherapy by 1.7 times. The picture of the dynamics of blood pressure indices corresponded to the cumulative effect of enalapril - already after three weeks of taking the drug, the SBP indicators of the SHR 1 group corresponded to those of normotensive animals. In rats of the SHR 2 and Wistar groups, the indices of the entire postoperative period corresponded to the preoperative indices (Table).

Analysis of the fracture zone in the postoperative period in animals of different groups showed that in the control group, 8 (80%) rats showed complete fusion of the fracture zone, macroscopically representing pronounced bone callus, the complete absence of angular mobility in the fracture zone. Two (20%) rats had a stiff hypertrophic pseudarthrosis. In the group of animals SHR 1 that received enalapril monotherapy, the following macroscopic picture was observed: 6 (60%) animals had complete fusion of the modeled fracture area with pronounced bone spur, angular mobility was completely absent. In 3 (30%), a hypertrophic stiff false joint was formed, in 1 - the formation of a false joint with full angular mobility, the edges of the bone fragments were smoothed and disconnected. In the group of rats with arterial hypertension SHR 2, 4 (40%) individuals showed complete

nonunion, a periosteum was formed around the fracture area, the edges of the bone fragments were smoothed, completely separated; after removal of the intramedullary spokes, pronounced angular mobility in the area of the false joint. Three (30%) rats had a normotrophic false joint, and angular mobility of bone fragments also occurred. In 3 (30%) animals, complete fusion was observed in the fracture zone, angular mobility was absent. Thus, in rats with arterial hypertension who received monotherapy with enalapril, not only was the blood pressure normalized, but the indicators of fusion of the fracture zone were higher than in the group of rats with arterial hypertension, which was not corrected.

The results obtained are related to the mechanisms of bone tissue regeneration and their disorders. According literater data presented on the features of calcium metabolism in SHR rats compared to normotensive WKY rats, the more depolarized state of SHR than WKY mitochondria results in an abnormal Ca(2+) handling and this event is closely associated with the systolic blood pressure [17]. The significance of calcium metabolism in hypertension and osteoporosis has been reported by Sok Kuan Wong et. al., in an in vivo experiment using spontaneous hypertensive rats (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto rats (WKY), SHR had lower BMD and bone magnesium content. Administration of a calcium diet augmented BMD and bone calcium content, while bone magnesium content was reduced in both SHR and WKY. These findings implied a significant relationship between high blood pressure and bone loss. In addition, according to the authors that obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension contributed to the development of osteoporosis in experimental animal models [18].

Spontaneously hypertensive rats with a high-calorie diet demonstrated three pathogenetic criteria of the metabolic syndrome: hypertension, hyperglycemia, and visceral obesity, which allows this model to be used to study drugs aimed at treating both the metabolic syndrome and arterial hypertension [6].

In the work of Rana El Bikai [27] the connection of arterial hypertension with frequent bone fractures and low BMD is shown. At the same time, rats showed a difference between the sexes in the manifestation of arterial hypertension, BMD indices and insulin resistance inside the strains and between the sexes. An association was found between bone mass and chromosome X, between chromosome 1 and X. Hypertensive SHR rats in the period of consistently high blood pressure have been shown to disrupt microvascularization by structural and functional rarefaction, which is manifested in lower values of average capillary density, average capillary diameter compared to WKY rats [7]. Thus, impaired blood supply and bone microarchitecture, decreased BMD leads to an increased risk of skeletal bone fractures.

Studies of the relationship between calcium metabolism, reduction of BMD, hypertension and other cardiovascular diseases by various authors over the past 20 years in humans have shown that a decrease in BMD of the hip joint was observed in patients with osteoporosis with reduced blood flow in the upper and lower limbs. Bone loss, decreased BMD of the hip joint, increased risk of spinal fracture were observed in patients with subclinical peripheral arterial disease (PAD) compared with healthy people. Systolic blood pressure is inversely correlated with BMD indices of the femoral neck. [12,13,16,26].

The literature presents data on the diverse effects of hypertensive drugs on the state of bone tissue. According to Rejnmark L, a large epidemiological study showed the positive effect of the use of ACE inhibitors - the risk of bone fractures decreased by 7% [20]. The study of the effect of antihypertensive drugs on the reduction of BMD in stroke on the model showed a positive effect of amlodipine on the condition of the bones by direct inhibition of osteoclasts [24].

Thus, determining each patient's genetic determinants as predictors or prognostic parameters of a pharmacogenetic effect in syntropic diseases is important for the development of successful personalized therapy and genetic safety [14,15].

Arterial hypertension is considered as an essential factor that violates the processes of repair and regeneration of bone tissue in skeletal bone fractures using the example of a proximal femur fracture. Adequate correction of the level of blood pressure in the postoperative period favorably affects the reparative capabilities of the bone, while at the same time increasing the chances of positive results of surgical treatment of patients..

REFERENCES

1. Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології : підручник. Харків : ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2007. 288 с.
2. Бабалян В.О., Гурбанова Т.С., Черепов Д.В., Хвисьюк О.М. Медико-соціальні наслідки переломів проксимального відділу стегнової кістки в осіб похилого та старечого віку (огляд літератури). Ортопедія, травматологія і протезування. 2017. № 2. С. 130-134.
3. Баранов В.С., Иващенко Т.Е., Баранова Е.В. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2009. 528.
4. Вакуленко В.М., Вакуленко А.В., Неделько А.А. Особенности соматического статуса пострадавших с переломами вертельной области бедренной кости. Травма. 2011; 12(4): 46-48.
5. Глотов А.С. Генетические и средовые факторы риска развития гестоза у женщин, артериальной гипертензии и метаболического синдрома у детей: дис. ... докт. биол. наук/ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 2017. 420.
6. Ковалёва М.А., Макарова М.Н., Селезнева А.И., Макаров В.Г. Применение животных со спонтанной гипертензией для моделирования метаболического синдрома. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012. Т. 10. № 4. С. 91-94.
7. Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Фомина Т.И. Параметры капиллярной сети коры головного мозга крыс линии SHR в периоды развития артериальной гипертензии и стабильно высокого артериального давления. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016; 102(5): 558-566.
8. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Корж М.О., Страфун С.С., Каніс Дж.А., Макклоскі Є.В., Йохансон Х., Вайда В.М., Климовицький Ф.В., Власенко Р.О., Форосенко В.С. Епідеміологія переломів проксимального відділу стегнової кістки в Україні: результати двох ретроспективних досліджень. Ортопедія, травматологія і протезування : научно-практичний журнал 2016; 4: 68-74.
9. Пузырёв В.П. Медицинская патогенетика. Вавиловский журнал генетики и селекции 2014; 18(1): 7–21.
10. Раджжумар Д.С., Гудырев О.С., Файтельсон А.В., Покровский М.В., Корокина Л.В. Изучение влияния L-аргинина и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном на моделирование костной ткани в эксперименте. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация 2014; 11(182). Вып.26: 133-139.
11. Celik S.O., Biyik I., Ozturk D., Celik K., Akın F., et al. Association between serum vitamin D levels and subclinical coronary atherosclerosis and plaque burden/composition in young adult population. Bosn J Basic Med Sci. 2015; 15: 67-72.
12. Lutsey P.L., Michos E.D. Vitamin D, calcium, and atherosclerotic risk: evidence from serum levels and supplementation studies. Curr Atheroscler Rep. 2013; 15: 293.
13. Black D.M., Rosen C.J. Postmenopausal osteoporosis. N. Engl J Med 2016; 374: 2096-2097.
14. Fedota A., Kozlov A. Investigation of Genetic Safety Level in Urban Population. Cytol. Genet. 2005; 39(4): 41-44.
15. Fedota O., Roschenyuk L., Tyzhnenko T., Merenkova I., Vorontsov V. Pharmacogenetic effects of methotrexate in Ukrainian patients depending on the mthfr genotypes (clinical cases). Georgian Medical News 2018; 6(279): 111-117.
16. Gaudio A., Muratore F., Fiore V., Rapisarda R., Signorelli S.S., Fiore C.E. Decreased bone cortical density at the forearm in subjects with subclinical peripheral arterial disease. Osteoporos Int. 2015; 26: 1747-1753.
17. Pardo A.C., Rinaldi G.J., Mosca S.M. Mitochondrial calcium handling in normotensive and spontaneously hypertensive rats: Correlation with systolic blood pressure levels. Mitochondrion 2015; 20: 75-81.
18. Sok Kuan Wong, Kok-Yong Chin, Fariyah Hj Suhaimi, Fairus Ahmad, Soelaiman Ima-Nirwana. The Relationship between Metabolic Syndrome and Osteoporosis: A Review. Nutrients 2016; 8(6): 347.
19. Puzyrev V.P. Genetic Bases of Human Comorbidity. Russian Journal of Genetics 2015; 51(4): 408–417.
20. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide casecontrol study. Journal of hypertension 2006; 24(3): 581-589.
21. Sprini D., Rini G.B., Di Stefano L., Cianferotti L., Nicola N. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014; 11(2): 117–119.

22. Stojanovic O. I., Lazovic M., Vuceljic M. Association between atherosclerosis and osteoporosis, the role of vitamin D. Arch. Med. Sci. 2011; 7(2): 179-188.
23. Ström O., Borgström F., Kanis J.A. et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch. Osteoporos. 2011; 6: 59-155.
24. Ushijima K., Liu Y., Maekawa T., Ishikawa E., Motosugi Y., Ando H. et al. Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. European journal of pharmacology. 2010; 635(1-3): 227-230.
25. Tuan V.Nguyen. Individualized fracture risk assessment: State-of-the-art and room for improvement. Osteoporosis and Sarcopenia 2018; 4(1): 2-10.
26. Yumie Rhee. Factors associated with osteoporosis medication initiation and adherence Osteoporosis and Sarcopenia 2018; 4(1): 1.
27. El Bikai R. <http://digitool.library.mcgill.ca> 2014

SUMMARY

STUDY OF BONE TISSUE REPARATION AFTER A FEMUR FRACTURE DEPENDING ON THE CORRECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MODEL OBJECT RATTUS NORVEGICUS (RAT GRAY)

¹Babalyan V., ¹Valilshchykov M., ¹Pavlov S.,
²Kosheva E., ³Fedota O.

¹Kharkiv Medical Academy Of Postgraduate Education; ²National Pharmaceutical University; ³V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The processes of bone remodeling and regulation of blood pressure are caused by common genetic determinants underlying the development of these diseases. To solve practical medical problems, it seems relevant to carry out the correction and treatment of syntropic diseases at the same time with the aim of achieving the maximum positive effect. The most serious complication of osteoporosis is bone fractures, especially fractures of the proximal femur, which are a serious medical and social problem. The aim of our work was to evaluate the repair of bone tissue after fractures of the proximal femur with subsequent intramedullary osteosynthesis on the background of arterial hypertension and its correction. A model object was used in the work - gray rats, lines Wistar and SHR, which were operated on. For the animals of one of the groups with genetically determined arterial hypertension, correction of the above-mentioned pathology in the form of enalapril monotherapy in the postoperative period was applied. In this group, the picture of the dynamics of blood pressure indices corresponded to the cumulative effect of enalapril — after three weeks of taking the drug, the rats' systolic blood pressure indices corresponded to those of normotensive animals, and the indicators of adhesion of the fracture zone were higher than in the group of rats with arterial hypertension, which was not corrected. Adequate correction of the level of blood pressure in the postoperative period favorably affects the reparative capabilities of the bone, while at the same time increasing the chances of positive results of surgical treatment of patients.

Keywords: multifactorial diseases, arterial hypertension, osteoporosis, fracture of the proximal femur, Wistar, SHR.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕПАРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА МОДЕЛИ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У SHR КРЫС

¹Бабалян В.А., ¹Валильщикова Н.В., ¹Павлов С.Б.,
²Кошевая Е.Ю., ³Федота А.М.

¹Харьковская медицинская академия постдипломного образования; ²Национальный фармацевтический университет; ³Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Целью исследования явилась оценка репарации костной ткани после переломов проксимального отдела бедренной кости с последующим интрамедуллярным остеосинтезом на фоне артериальной гипертензии и ее коррекции.

В работе использован модельный объект – крысы серые, линии Wistar и SHR, которые были прооперированы. К животным с генетически детерминированной артериальной гипертензией применялась коррекция вышеупомянутой патологии в виде монотерапии эналаприлом в послеоперационный период. В этой группе картина динамики показателей артериального давления соответствовала кумулятивному эффекту действия эналаприла – после трех недель приема препарата показатели систолического артериального давления крыс соответствовали показателям нормотензивных животных, а показатели сращения зоны перелома оказались выше, чем в группе крыс с артериальной гипертензией, которая не корректировалась. Адекватная коррекция уровня артериального давления в послеоперационном периоде благоприятно сказывается на репаративных возможностях кости, позволяя при этом увеличить шансы на положительные результаты оперативного лечения пациентов.

რეზიუმე

ძვლის ქსოვილის რეპარაციის კვლევა არტერიული ჰიპერტენზიის კორექციისაგან დამოკიდებულებით ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის მოდელზე SHR ვირთაგვებში

¹ვ. ბაბალიანი, ¹ნ. ვალილშჩიკოვი, ¹ს. პავლოვი,
²ე. კოშევაია, ³ა. ფედოტა

¹ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია; ²ეროვნული ფარმაცევტული უნივერსიტეტი; ³ხარკოვის ვ.კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბარძაყის ძვლის პროქსიმალური ნაწილის მოტეხილობის შემდგომი რეპარაციისა და ინტრამედულური ოსტეოსინთეზის შეფასება არტერიული ჰიპერტენზიისა და მისი კორექციის ფონზე.

კვლევაში გამოყენებულია სამოდულო ობიექტი Wistar და SHR სახის რუხი ვირთაგვები, რომელთაც ჩაუტარდათ ოპერაციული მკურნალობა.

არტერიული ჰიპერტენზიით გენეტიკურად დეტერმინირებულ ცხოველების ერთ ჯგუფს პოსტოპერაციულ პერიოდში უტარდებოდა აღნიშნული პათოლოგიის კორექცია ენალაპრილით მონოთერაპიის სახით. ამ ჯგუფში არტერიული წნევის მონაცემთა დინამიკა შეესაბამებოდა ენალაპრილის კუმულაციური მოქმედების შედეგს – პრეპარატის მიღებიდან 3 კვირის შემდეგ ვირთაგვების სისტოლური არტერიული წნევის მაჩვენებლების დინამიკა შეესაბამებოდა ნორმოტენზიული ცხოველების მო-

ნაცემებს, ხოლო მოტეხილობის ზონის კონსოლიდაციის მაჩვენებლები იყო უფრო მაღალი იმ ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, რომელთა არტერიული ჰიპერტენზიაც არ კორექტირდებოდა.

გამოკვლევის შედეგების მიხედვით გამოვლინდა, რომ პოსტოპერაციულ პერიოდში არტერიული ჰიპერტენზიის ადეკვატური კორექცია დადებით გავლენას ახდენს ძვლის რეპარაციულ პროცესებზე და უზრუნველყოფს პაციენტთა ოპერაციული მკურნალობის დადებით შედეგებს.

CORRECTION OF ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH HYPOTHYROIDISM

Krytsky T., Pasyechko N.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

It is known about the fact of the gradual decrease in the level of androgens in men associated with age, which begins at the age of 30-35 years [1]. Circulating blood concentrations of total testosterone progressively decrease by 0.4-2.0%, and free testosterone – by 1.2% annually [5]. Aging of the male body is associated with a decrease in reproductive function.

The increased risk of climacteric disorders is observed in men with erectile dysfunction, decreased libido, systemic diseases, obesity, and treatment with drugs (glucocorticoids, antihypertensive, psychotropic) [12]. According to long-term studies, the percentage of men with low and subnormal blood testosterone levels (less than 12 nmol/l) is increasing with age: about 1% in men up to 40, over 20% – up to 60 years and over 40% – up to 80 years [4]. Signs of age-related androgen deficiency are observed in 70% of aging men with sexually transmitted diseases and only in 12% of sexologically healthy men [14].

It is believed that symptoms in men with low levels of testosterone can be considered as an association between testosterone deficiency syndrome and associated comorbid states [15]. In addition, these men may have an increased risk of death compared with men with normal blood levels of testosterone [7]. Clinical debut of androgen deficiency in men may include muscle mass and strength reduction, decreased energy, poor concentration, decreased sexual desire, metabolic disorders [13].

In recent years, an increase the incidence of thyroid pathology, including in men, has been noted [8]. It is well known that metabolic disorders that arise from excessive or insufficient contents of thyroid hormones in the body, lead to changes in the morphological and functional state of many organs and systems, including in the genital system [10]. Thyroid gland, as one of the most important parts of the endocrine system, has a significant effect on the reproductive function. The thyroid function is in close interaction with the hypothalamic-pituitary-testicular system, first of all, due to the availability of common central regulation mechanisms. Some of the possible and important manifestations of the violation thyroid function in men belongs to hypogonadism as an insufficiency or absence of endogenous testosterone.

Therefore, the issue of interconnection of age-related androgen deficiency with thyroid pathology is of particular importance. The combination of thyroid disorders with age-related androgen deficiency in men contributes to reduce sexual and

reproductive functions, impairs the quality of life. The interaction of thyroid and sex hormones with hypothyroidism in men is still the subject of discussion. Data of literature, dedicated to study of pathogenesis of sexual disorders, often contradictory, and the absence of common approach, insufficient complexity of the examinations do not give a clear idea of the nature of violation of sexual function, including in the relationship with thyroid hormones. Clarification of these questions will allow us to develop a differentiated approach to the prevention and treatment of sexual disorders in hypothyroidism in men. Considering the high frequency of primary hypothyroidism in the population, the question arises of the study of androgen status in such men.

The injection form of testosterone undecanoate (TU) represents the first long-acting injectable testosterone medication with a satisfactory safety profile, which is administered 4 times a year, does not lead to suprphysiological increases in testosterone blood levels, with the achievement of its stable levels [2].

The aim is to investigate the effectiveness of therapy with testosterone undecanoate in patients with hypothyroidism and androgen deficiency.

Material and methods. Substitution therapy with testosterone was performed on 55 men with hypothyroidism and clinically or laboratory confirmed androgen deficiency. The age of the patients was from 35 to 69 years, the duration of hypothyroidism – from 3 to 16 years. During the study period the hypothyroidism was compensated. Thyroid-stimulating hormone (TSH) levels in references range indicates the compensation level. Patients received standard substitution therapy for the underlying disease under the supervision of endocrinologists.

In all patients, androgen deficiency was confirmed by the presence of clinical symptoms and by two consecutive laboratory studies of serum total testosterone levels in the morning before meals.

The experimental group included patients with hypothyroidism with symptoms of testosterone deficiency and levels of total testosterone in the blood <10.4 nmol/l. In addition, laboratory studies included the determination of the concentration of estradiol, lutropin, prostate-specific antigen (PSA) levels. The men examination included measuring the volume of prostate gland by transabdominal ultrasound examination. The observation period was 9 months.

Patients in the experimental group were divided into two sub-

groups depending on the prescribed TU. 26 men in the first group received four intramuscular injections of 4 ml of TU oil solution (1000 mg): the interval between the first and second injections was 6 weeks, the following two injections were made after 12 weeks each (according to instructions for use of the drug).

Laboratory tests for measuring serum levels of total testosterone and luteinizing hormone (LH) after the second, third and fourth injections (2-2.5 months after the previous injection), and other tests— prior to therapy and after the fourth injection were performed for the patients of the first group.

The second group (29 patients) received intramuscularly 1 ml of an oily solution of a mixture of testosterone esters.

Laboratory tests at intervals of 3 months (14 days after the previous injection) were performed for the patients of the second group.

The control group consisted of 20 men without hypothyroidism and symptoms of androgen deficiency in the age of 41 to 65 years.

In order to evaluate the functional state of the pituitary-sexual system in patients, the concentration of testosterone and LH in blood plasma was determined by radioimmunological method with standard sets of the company “Immunotech” (Czech Republic).

The analysis of the status of erectile function in men with hypothyroidism was conducted using the questionnaire “International Index of Erectile Function - 15” (IIEF-15). The questionnaire consists of 15 questions, the answers of which allow to assess the state of libido, erectile function, orthostatic sensations, satisfaction from sexual intercourse and general satisfaction with sexual life.

Statistical processing of the data was performed using Student's t criterion. The statistical processing of data was executed, using the system of the program STATISTICA for Windows (version 6.0). We performed a one-way ANOVA test, regression and correlation analysis. Significance was set at $p < 0.05$.

Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of the I.Yu. Horbachevsky Ternopil State Medical University.

Results and their discussion. The average total testosterone level in the patients' blood before the start of treatment was 9.3 ± 0.6 nmol/l and was significantly lower than the control

group level (20.02 ± 0.81 nmol/l), $p > 0.05$ (Table 1). Indicators of total testosterone levels in the patients were in the range from 3.9 nmol/l to 10.7 nmol/l, with a level of hormone below 8.0 nmol/l (sign of absolute androgen deficiency) was observed in only 11 patients.

Three months after the administration of testosterone, a significant increase in the mean total concentration of testosterone in the blood of the examined patients was observed up to 14.9 ± 0.87 nmol/l (Table 1). At the same time, there were significant fluctuations of the indicator – from the mean normal values to those that were within the lower boundary of the normal values of testosterone in the blood of healthy men.

A more pronounced increase in the average blood level of total testosterone in patients was observed after 6 months up to 17.24 ± 0.73 nmol/l. On the background of substitution therapy with testosterone, stabilization of the level of total testosterone at the reference level in the blood of men with hypothyroidism was observed after 9 months of follow-up (after the fourth injection) (16.83 ± 0.75 nmol/l) compared with the indicator before treatment.

In order to determine the effect of age on the effectiveness of substitution therapy with testosterone in men with hypothyroidism and androgen deficiency, patients were divided into two subgroups: men under the age of 50 ($n=11$) and patients over 50 years old ($n=15$) (Table 2).

The average blood level of LH in patients with hypothyroidism and androgen deficiency was not significantly different from that of the control group (Table 3). The analysis of individual indicators of LH showed that the lower level of the hormone had 3 patients, within the lower boundary of the norm – 7, elevated – 1, within the upper boundary of norm – 3, and in 12 patients – the rate was at the level of average norm.

The analysis of the mean levels of LH in the blood of examined men during the observation period showed a moderate decrease of this indicator by about 20%: from 4.8 ± 0.4 mIU/ml before the start of treatment to 3.8 ± 0.7 mIU/ml after the fourth injection, but the difference was unlikely. There was also no significant difference in the mean change in LH level during treatment compared with the control group (Table 3).

Table 2. Total testosterone level in men with hypothyroidism

Table 1. Blood total testosterone level in patients during treatment ($M \pm m$) ($n=26$)

The term of the survey	Total testosterone, nmol/l
Before treatment p_1	$9,3 \pm 0,6$ <0,001
After first injection p_1 p_2	$11,90 \pm 0,64$ <0,001 <0,05
After second injection p_1 p_2	$14,90 \pm 0,87$ <0,001 <0,001
After third injection p_1 p_2	$17,24 \pm 0,73$ >0,05 <0,01
After fourth injection p_1 p_2	$16,83 \pm 0,75$ >0,05 <0,05
Control group ($n=25$)	$20,02 \pm 0,81$

notes: p_1 – in comparison with the indicator of the control group according to Student's criterion;
 p_2 – in comparison with the initial indicator according to Student's criterion

and androgen deficiency
in the dynamics of substitution treatment, depending on age ($M\pm m$) ($n=26$)

The term of the survey	Total testosterone, nmol/l	
	Under 50 years old	Over 50 years old
Before treatment p_1	9,23±0,87 <0,05	7,61±0,72 <0,001
After first injection p_1 p_2	11,4±1,2 >0,05 >0,05	11,9±1,4 >0,05 <0,05
After second injection p_1 p_2	16,4±1,3 >0,05 <0,05	13,92±0,81 <0,05 <0,05
After third injection p_1 p_2	19,15±1,65 >0,05 <0,05	16,03±0,80 <0,01 <0,05
After fourth injection p_1 p_2	19,41±1,60* >0,05 <0,05	15,60±0,78 <0,05 <0,001
Control group($n=25$)	20,02±0,81	

notes: p_1 – in comparison with the indicator of the control group according to Student's criterion; p_2 – in comparison with the initial indicator according to Student's criterion; * - $p < 0,05$ in comparison between groups «under 50 years old» and «over 50 years old»

Table 3. Mean LH levels in men with hypothyroidism and androgen deficiency in the dynamics of treatment with TU ($M\pm m$) ($n=26$)

The term of the survey	LH level, mIU/ml
Before treatment p_1	4,92±0,40 >0,05
After first injection p_1 p_2	4,36±0,35 >0,05 >0,05
After second injection p_1 p_2	3,94±0,33 >0,05 >0,05
After third injection p_1 p_2	3,57±0,42 >0,05 >0,05
After fourth injection p_1 p_2	3,92±0,54 >0,05 >0,05
Control group($n=25$)	4,22±0,49

notes: p_1 – in comparison with the indicator of the control group according to Student's criterion;
 p_2 – in comparison with the initial indicator according to Student's criterion

Determination of the average levels of LH in the examined patients during the therapy with testosterone, depending on age, showed a tendency of reduction of this rate in the group of patients under the age of 50: from 5.12±0.53 mIU/ml before the start of treatment to 3.87±0.94 mIU/ml after the fourth injection, but the difference wasn't significant.

In patients over 50 years old, applying therapy with TU did not lead to changes in mean LH levels during the follow-up period: 4.17±0.62 mIU/ml prior to therapy and 4.14±0.68 mIU/ml – after the fourth injections. Also, there was no significant difference in the changes in the mean blood concentrations of LH in patients of both groups in the dynamics of treatment, both among themselves and with the indicator of the control group.

The average TSH level in our patients surveyed before the start of therapy with TU was 3.9±0.7 IU/ml. All patients received hypothyroidism therapy according to standard patterns under the supervision of endocrinologists [8]. At the end of the observation period, at the backdrop of compensating the androgen deficiency, a non-significant decrease in the mean TSH level to 3.2±0.6 IU/ml ($p > 0.05$) was observed. These data can be explained by the peculiarities of the passing of the underlying disease, its duration and the presence of comorbid conditions in this category of patients, which can significantly affect the indices of compensation of the thyroid functional state.

One of the known and widespread negative effects of long-term testosterone replacement therapy is the stimulatory effect

of the latter on the erythropoietic function of the bone marrow, the clinical manifestations of which are an increase in the number of red blood cells, hemoglobin and hematocrit [6]. In order to determine the safety and tolerability of the use of the injection form of TU in the examined patients before the start of therapy and after 9 months of the observation period, the above indicators were determined. In the men we examined, the average values of erythrocytes, hemoglobin and hematocrit after the end of substitution testosterone therapy did not change significantly.

According to results of the analysis of individual indicators, was found that in two cases the hemoglobin level exceeded the upper limit of normal oscillations and in two patients the hematocrit level slightly increased beyond the normal index. Considering the wide variability of the results obtained in interpreting these data, an individual approach to each patient should be applied taking into account the influence of hypothyroidism on laboratory parameters of peripheral blood.

The safety of injections of TU was provided by controlling the dynamics of PSA serum levels – a marker of prostate cancer, prostate volume, palpation examination of the prostate gland and a survey of patients on a visit before another injection for complaints about other organs and systems.

Mean PSA values, 9 months after the start of therapy with TU, increased by less than 10% from baseline: from 1.46 ± 0.28 ng/ml to 1.64 ± 0.22 ng/ml. At the same time, the difference in rates wasn't significant ($p > 0.05$). An increase in the volume of the prostate in the examined patients during the dynamics of the use of the TU also was unlikely: before the start of treatment volume was 32.3 ± 1.8 cm³, after the treatment – 34.9 ± 1.9 cm³.

In all patients with hypothyroidism and androgen deficiency, erectile dysfunction (ED) was diagnosed: the mean erectile function on the IIEF scale was 14.62 ± 0.91 points. At the end of the TU therapy, at the end of the observation period, improvements in erectile function in the examined patients were observed in the form of libido enhancement and adequate erections, increased spontaneous erections and sexual acts, with a decrease in the severity of manifestations of testosterone deficiency. The mean erectile function was significantly increased to 18.82 ± 0.64 points versus 14.62 ± 0.91 points before starting treatment ($p < 0.05$).

The greatest increase was observed in the indicator "Confidence in the achievement and preservation of erection": from 2.61 ± 0.14 points to the beginning of therapy to 3.67 ± 0.22 points - at the end of the observation period ($p < 0.05$). The "Achievement of the Erection" indicator increased on the background of treatment from 2.33 ± 0.24 points to 3.17 ± 0.22 points ($p < 0.05$), there was a probable improvement in the indicator "Approach of erection during sexual stimulation" from 2.61 ± 0.22 points to 3.19 ± 0.24 points ($p < 0.05$).

Realization therapy allowed patients to increase the expressiveness of erections, as evidenced by the dynamics of the indicator "sufficiency of erection" from 2.61 ± 0.26 points to 3.16 ± 0.22 points ($p < 0.05$), as well as to keep an erection during sexual intercourse (the "Erection preservation" index increased from 2.24 ± 0.26 points to 2.98 ± 0.26 points, $p < 0.05$) and to maintain an erection before the onset of ejaculation (the positive dynamics of the indicator "Erection before the end of sexual intercourse" from $2,18 \pm 0,26$ points to $2,98 \pm 0,26$ points, $p < 0,05$).

Androgen deficiency in men remains a global problem, since epidemiological studies have shown progressive deficiency of testosterone in older men associated with comorbidity, including hypothyroidism [9].

According to the results of the conducted studies, the average testosterone level during the background of the conduct for nine

months of the injectable prolonged action testosterone doubled in comparison with the initial rate and was within the reference values adopted for adult men.

Although, the mean concentration of total testosterone after 9 months of observation in absolute figures did not reach the same indicator of the control group, the significant difference between them was not observed (16.83 ± 0.75 nmol/l vs 20.02 ± 0.81 nmol/l).

The determination of the percentage of increased levels of testosterone in the blood after the end of the observation period compared with the initial values showed that the average percentage of increase in testosterone levels in the patients we examined was over 100%. At the same time, there were significant individual fluctuations of this indicator (from 64.0% to 138.1%). As we can see, the testosterone level in some patients with hypothyroidism and androgen deficiency, 9 months after the introduction of the TU, increased more than three times. A greater increase in testosterone content was observed in patients with lower initial levels of the hormone.

The analysis of the data showed lower baseline levels of total testosterone in patients over the age of 50 years (7.61 ± 0.72 nmol/l) in comparison with the group up to 50 years (9.23 ± 0.87 nmol/l) (Table 2), although the difference was non-significant. During the observation period, with the substitution therapy in the group of men with hypothyroidism and androgen deficiency, higher mean values of total testosterone were observed in comparison with patients over 50 years old. Thus, in the examined men up to age 50, the average concentration of total testosterone after the second injection of the drug was 16.4 ± 1.3 nmol/l, whereas in men older than 50 this figure was 13.92 ± 0.81 nmol/l, however, the difference between the indices was non-significant. A similar trend was observed after the third administration of the TU: there was a significant increase in the mean concentration of total testosterone in both groups, however, the levels of hormone in men up to 50 years were higher and reached the levels of total testosterone in the control group ($19,15 \pm 1,65$ nmol/l vs 20.02 ± 0.81 nmol/l, respectively). After the fourth injection of the TU, there was a significant difference in the values of total testosterone content between the two groups of patients: in patients under 50, its average level was 19.41 ± 1.60 nmol/l, and in the group of men over 50 years old – $15,60 \pm 0.78$ nmol/l.

Therefore, it is possible to argue for a higher efficiency of substitution therapy with an oily solution of TU to achieve the compensation of the state of androgen deficiency in men of younger age groups. This can be explained by the lower initial levels of total testosterone in men over 50 years old due to age-related androgen deficiency.

In addition, higher levels of total testosterone in patients under the age of 50 may be indicative of the onset of a faster improvement of the clinical symptoms of androgen deficiency in younger men. It was found that clinical manifestations of androgen deficiency in examined patients with hypothyroidism were characterized by violations of sexual function, chronic fatigue, deterioration of well-being, rapid fatigability, sleep problems, deterioration of cognitive functions, apathy, anxiety, depression, nervousness and irritability, aggressiveness, decreased ability to work, activity, increased sweating, a feeling of heat and reddening of the face.

Analysis of individual parameters of LH levels in blood serum of both groups showed significant polymorphism, which may be indicative of an imbalance in the hormonal regulation of the pituitary-gonadal system, due to the combined lesion of the central and peripheral segments in men with hypothyroidism and androgen deficiency.

The transient pulmonary microembolism, described in the literature, which causes cough and respiratory distress after an intramuscular administration of an oily solution of TU, was not observed in the examined patients [3]. Side effects of taking long-acting TU were rare, did not lead to deterioration of patients and did not require the discontinuation of the drug and additional medical appointments.

The obtained results have shown that the use of injectable long-term TU results in the normalization of total testosterone levels in men with hypothyroidism and androgen deficiency, and the levels of LH in these patients are unlikely to change.

Literary data on the use of testosterone in men with androgen deficiency due to the age-related decrease in the concentration of testosterone in the blood or in association with comorbid states, including hypothyroidism, are ambiguous as different testosterone preparations of varying durations have been used. In earlier studies oral TU, gel testosterone, injectable testosterone enanthate and a mixture of four testosterone esters were used [11].

Long-term studies confirm the clinical efficacy of TU in maintaining therapeutic levels of testosterone [10]. However, according to some authors, in young men up to age 50 with classical hypogonadism, the success / risk ratio is favorable, but the clinical success of testosterone therapy in men over 65 with age-dependent lowering of testosterone levels in the blood and prolonged effects associated with comorbid conditions the administration of testosterone and the risks of adverse effects are not adequately evaluated even in large randomized trials. Therefore, the overall policy of testosterone therapy in older men with androgen deficiency and current progress should be demonstrated in randomized, long-term studies [16].

Long-term randomized trials are needed to determine the risks and success of testosterone therapy in older men with age a decrease in testosterone levels associated with comorbid conditions.

Conclusions. The average total testosterone level in the blood of patients before the start of treatment was significantly lower than that of the control group.

On the background of substitution therapy with testosterone, stabilization of the level of total testosterone at the reference levels in the blood of men with hypothyroidism was observed in 9 months of follow-up compared with the indicator before treatment.

The average level of luteinizing hormone in the blood of patients with hypothyroidism and androgen deficiency did not significantly differ from that of the control group. There was no significant difference in changes of mean LH levels in the treatment regimen compared to the control group.

The use of long-acting injectable long-term testosterone undecanoate results in the normalization of total testosterone levels in men with hypothyroidism and androgen deficiency.

Acknowledgements. The patients are thanked for participating in this study. We thank prof. E.V. Luchytskyy for his excellent scientific assistance.

Author declares that there is no duality of interest associated with this manuscript.

REFERENCES

1. Deutschbein T, Mann K, Petersenn S. Total testosterone and calculated estimates for free and bioavailable testosterone: influence of age and body mass index and establishment of sex-specific reference ranges. *Horm Metab Res.* 2015;47(11):846–54.
2. Edelstein D, Basaria S. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(12):2095–106.
3. Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, Kotb A, Skidmore B, Bai Z, Mamdani M, Wells GA. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(11):e015284.
4. Fillo J, Breza J, Levcikova M, Luha J, Vachulova A, Durdik S, Lanbas P. Occurrence of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome in patients with abdominal obesity. Where is a sufficient level of testosterone? *International Urology and Nephrology.* 2012;44,1113–1120.
5. Friedrich N, Völzke H, Roszkopf D, Steveling A, Krebs A, Nauck M, Wallaschofski H. Reference ranges for serum dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone in adult men. *J Androl.* 2008;29(6):610–7.
6. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl.* 2002;23(6):922–6.
7. Hackett G, Kirby M. Erectile dysfunction and testosterone deficiency as cardiovascular risk factors? *Int J Clin Pract.* 2018;72(2).
8. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012;72(1):17–33.
9. Mangolim AS, Brito LAR, Nunes-Nogueira VS. Effectiveness of testosterone therapy in obese men with low testosterone levels, for losing weight, controlling obesity complications, and preventing cardiovascular events: Protocol of a systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(17):e0482.
10. Morales A, Bebb RA, Manjoo P, et al. Diagnosis and management of Testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2015;187:1369–77.
11. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, et al. Fundamental concepts regarding Testosterone deficiency and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:881–96.
12. Ogbera OA, Sonny C, Olufemi F, Wale A. Hypogonadism and subnormal total testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2011;21(9):517–21.
13. Peyton CC, Colaco MA, Kovell RC, Kim JH, Terlecki RP. Erectile dysfunction is predictive of endothelial dysfunction in a well visit population. *J Urol.* 2015;193(15):05259–53
14. Raynor MC, Carson CC, Pearson MD, Nix JW. Androgen deficiency in the aging male: a guide to diagnosis and testosterone replacement therapy. *Can J Urol.* 2007;14(1):63–8.
15. Traish AM, Miner MM, Morgentaler A, Zitzmann M. Testosterone deficiency. *Am J Med.* 2011;124(7):578–87.
16. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of Testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310:1829.

SUMMARY

CORRECTION OF ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH HYPOTHYROIDISM

Krytskyy T., Pasyechko N.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

The percentage of men with low and subnormal blood testosterone levels (less than 12 nmol/l) is increasing with age. The injection form of testosterone undecanoate (TU) represents the first long-acting injectable testosterone medication with a satis-

factory safety profile, which is administered 4 times a year, does not lead to suprphysiological increases in testosterone blood levels, with the achievement of its stable levels.

The aim is to investigate the effectiveness of therapy with testosterone undecanoate in patients with hypothyroidism and androgen deficiency.

Patients with hypothyroidism were divided into two subgroups depending on the prescribed TU. 26 men in the first group received four intramuscular injections of 4 ml of TU oil solution (1000 mg): the interval between the first and second injections was 6 weeks, the following two injections were made after 12 weeks each. Laboratory tests for measuring serum levels of total testosterone and luteinizing hormone (LH) after the second, third and fourth injections (2-2.5 months after the previous injection). The average total testosterone level in the blood of patients before the start of treatment was significantly lower than that of the control group. On the background of substitution therapy with testosterone, stabilization of the level of total testosterone at the reference levels in the blood of men with hypothyroidism was observed in 9 months of follow-up compared with the indicator before treatment. The average level of LH in the blood of patients with hypothyroidism and androgen deficiency did not significantly differ from that of the control group. There was no significant difference in changes of mean LH levels in the treatment regimen compared to the control group.

The use of long-acting injectable long-term TU results in the normalization of total testosterone levels in men with hypothyroidism and androgen deficiency.

Keywords: hypothyroidism, androgen deficiency, testosterone undecanoate.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН С ГИПОТИРИОЗОМ

Крицкий Т.И., Пасечко Н.В.

Тернопольский государственный медицинский университет, Украина

Процент мужчин с низким и субнормальным уровнем тестостерона в крови (менее 12 нмоль/л) увеличивается с возрастом. Инъекционная форма ундеканата тестостерона (ТУ) представляет собой первое лекарственное средство тестостерона длительного действия с удовлетворительным профилем безопасности, которое вводится 4 раза в год, не приводит к супрафизиологическому повышению уровня тестостерона в крови с достижением его стабильных уровней.

Целью исследования является определение эффективности лечения ундеканатом тестостерона больных гипотиреозом и дефицитом андрогенов.

Пациенты опытной группы разделены на две подгруппы в зависимости от назначенного препарата тестостерона. 26 мужчин первой группы получали по схеме четыре внутримышечные инъекции 4 мл масляного раствора тестостерона ундеканата (1000 мг): интервал между первой и второй инъекциями составил 6 недель, последующие две инъекции осуществлялись спустя 12 недель каждая. Лабораторные тесты для измерения уровня сыворотки общего тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) проводились после

второй, третьей и четвертой инъекций с интервалом 2-2,5 месяца после предыдущей инъекции.

Средний общий уровень тестостерона в крови пациентов до начала лечения был значительно ниже, чем в контроле. На фоне заместительной терапии тестостероном стабилизация уровня общего тестостерона на контрольных уровнях в крови мужчин с гипотиреозом наблюдалась спустя 9 месяцев в сравнении с показателем перед лечением. Средний уровень ЛГ в крови пациентов с гипотиреозом и дефицитом андрогенов существенно не отличался от уровня в контроле. Существенной разницы в изменениях средних уровней ЛГ в режиме лечения в сравнении с контрольной группой не выявлено.

Использование долговременного инъекционного долгосрочного ТУ приводит к нормализации общего уровня тестостерона у мужчин с гипотиреозом и дефицитом андрогенов.

რეზიუმე

ანდროგენური დეფიციტის კორექცია ჰიპოთირეოზის მქონე მამაკაცებში

ტ. კრიცკი, ნ. პასეჩკო

ტერნოპილის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა ჰიპოთირეოზის და ანდროგენების დეფიციტით პაციენტების უნდეკანოატ ტესტოსტერონით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება.

საკვლევი ჯგუფის პაციენტები, ტესტოსტერონის პრეპარატის დანიშვნის მიხედვით, დაიყო ორ ქვეჯგუფად. პირველი ჯგუფის 26 მამაკაცმა მიიღო უნდეკანოატ ტესტოსტერონის ზეთსნარის ოთხი ინტრამუსკულური ინექცია (1000 მგ): ინტერვალმა პირველ და მეორე ინექციას შორის შეადგინა 6 კვირა, მომდევნო ორი ინექციიდან თითოეული გაკეთდა 12 კვირის შემდეგ. ლაბორატორიული ტესტი შრატში საერთო ტესტოსტერონის და მალუთეინიზებული ჰორმონის დონის განსაზღვრისათვის ჩატარდა მეორე, მესამე და მეოთხე ინექციის შემდეგ, წინა ინექციიდან 2-2,5 თვის ინტერვალით.

მკურნალობის დაწყებამდე საერთო ტესტოსტერონის დონე სისხლში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. ტესტოსტერონით ჩანაცვლებითი თერაპიის ფონზე ჰიპოთირეოზით დაავადებულ მამაკაცთა სისხლში ტესტოსტერონის სტაბილიზაცია აღინიშნა მკურნალობის დაწყებიდან 9 თვის შემდეგ. მალუთეინიზებული ჰორმონის საშუალო დონე ჰიპოთირეოზისა და ანდროგენების დეფიციტით პაციენტების სისხლში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებისაგან. მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნა, ასევე, მალუთეინიზებული ჰორმონის საშუალო დონის ცვლილებებში მკურნალობის ფონზეც.

უნდეკანოატ ტესტოსტერონის გრძელვადიანი საინექციო გამოყენება იწვევს საერთო ტესტოსტერონის დონის ნორმალიზებას მამაკაცებში ჰიპოთირეოზით და ანდროგენების დეფიციტით.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VIRAL SKIN DISEASES

Kutsevliak L., Dashchuk A., Dashchuk A.

Kharkov National Medical University, Ukraine

HIV infection represents one of the main public health problems in Ukraine. According to the data of the Ukrainian Centre for AIDS Prevention and Control, the epidemic of HIV infection in Ukraine started in 1987, when the first cases of the HIV infection have been registered. By the end of that year there were 6 cases among citizens of Ukraine and 75 among foreign citizens, who were deported from the country in compliance with the legislation of that time.

Up to 1995 Ukraine was among countries with a low HIV/AIDS prevalence, but the spread of HIV among consumers of injected drugs marked a new stage in the epidemic development and since 1995 Ukraine has entered the stage of the intensive HIV infection epidemic, when in the beginning of that year the new cases of HIV infection were registered among consumers of injected drugs (CID) in Odessa [1].

By the beginning of 2007, more than 104,600 HIV-positive cases had been officially registered in Ukraine. According to the estimated data of WHO and UNAIDS, by the end of 2006 over 377,000 HIV-positive citizens lived in Ukraine, being 1.5 % of the country's adult population. The analysis of statistical data for 2000-2006 demonstrated more than a twofold increase of HIV infection rate, an almost sevenfold growth of the number of AIDS cases and the fact that 5 times more patients died from AIDS. Most of all affected by HIV infection were inhabitants of the southern and eastern regions of Ukraine. It was in those areas that the spread of HIV exceeded the average value in the country 3-4 times. Those were the Dnipropetrovsk, Donetsk, Mykolaiv and Odessa Regions, the Autonomous Republic of Crimea and Kyiv [1,6].

In 2008, as estimated by experts, 1.6 % of Ukrainian people at the age of 15-49 lived with HIV. While the official rate of HIV positivity in the country exceeded 122,000 cases, the real number of people who lived with HIV achieved about 440,000 cases, as it was estimated by WHO. Results of studies revealed that CID, commercial sex workers and their sex partners, males practicing sex with males, prisoners and "street Arabs" aged 10-18 years were the population groups at a high risk of HIV infection. It was the above groups where more than 80.0 % of all HIV infection cases were registered. In 2007, 40.0 % of new cases of HIV contamination were revealed in CID, who by now have been the most vulnerable group.

In 2008 the epidemic situation was characterized by a high level of HIV infection spreading among representatives of different population groups, first of all members of groups with an increased risk of HIV contamination.

In 2011, the number of officially registered new cases of HIV infection in the country was 21,177 (46.2 per 100,000 people) – this was the highest value for the whole period of monitoring of HIV infection in Ukraine beginning from 1987.

According to statistical data of the Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the Ministry of Health of Ukraine, by January 1, 2017 the cumulative number of officially registered cases of HIV infection from 1987 was 297,424, the cumulative number of AIDS-caused cases was 92,897 and the cumulative number of AIDS-caused deaths was 41,710.

The number of people, who lived with HIV infection and were followed up at medical institutions, by January 1, 2017 was 127,620, including 2,543 and 471 HIV-infected children at

the age of 0-14 and 15-17 years, respectively.

It is known that official data do not demonstrate the real extent of the epidemic of HIV infection / AIDS in Ukraine. The official data includes only those tested for antibodies to HIV, were positive on HIV infection and included into the official register of HIV infection cases. A significantly larger number of Ukrainian residents may be infected, but they do not know about it.

Ukraine remains a leader in Europe by the spreading intensity of HIV infection. According to UNAIDS experts, about 400,000 people with HIV infection live in Ukraine. Among them only every other person knows about his/her diagnosis [1].

By January 1, 2017 the number of HIV-infected patients, who had died, was 5,305 (including 3,253 deaths from AIDS). These data demonstrate underestimation of the of the epidemic of HIV infection/AIDS in Ukraine and necessity of a significant increase in the level of coverage with antiretroviral therapy (ART) for the patients, who need it.

Now we already have instruments to curb the epidemic of AIDS. Treatment of HIV has made it possible to significantly increase the life expectancy of the patients who live with HIV, and effectively prevent HIV transmission. Besides, there are many proved potentials for preventing HIV without medicines, including programs of condom distribution, changes of behaviour, voluntary male circumcision and measures for key population groups. These have clearly demonstrated their ability to sharply decrease the level of new cases of HIV infection.

Application of ART gives a tenfold increase in the life time of HIV-infected people versus those patients, who do not receive this treatment [1].

Prevention of new cases of HIV infection among children is also possible by means of a high level of coverage of pregnant women with ART, where this level must exceed the total target values of the treatment. Acceleration of the speed of activities for achievement of advanced target values will make it possible to interrupt the epidemic of AIDS by 2020. If we manage to perform the assigned task, the epidemic will have declined by 2030. In contrast, if everything remains as usual (the coverage with services at the level of 2013), by 2030 the epidemic will have begun its development again and constitute even a more serious threat to the health and wellbeing of the mankind with a resultant use of significant resources for struggling the epidemic, which then will be already uncontrolled.

The purpose of the present research was to study a number of immunological indices in HIV/AIDS-infected patients with viral skin lesions.

Material and methods. Our study included 38 cases of HIV/AIDS patients with skin pathology 18-53 years of age (20 men and 18 women). The patients had viral pathology (20 cases with recurrent herpes simplex and 18 with chronic ulcerative herpes simplex virus infection) [2,3,7]. There were 25 patients with HIV infection stage 2, and 13 with stage 3.

Immunological studies were carried out before the treatment and 2 months after the start of the treatment.

Blood was tested before the beginning of the therapy and after 2 months of the treatment. IL-2, IL-6, INF- γ , INF- α and TNF- α levels were determined in plasma samples using enzyme-linked

immunosorbent assay (ELISA). Supernatants of the patients' peripheral blood were received and frozen at -20°C for examination by ELISA. Commercial ELISA kits for detection of IL-2, IL-6, INF-γ, INF-α and TNF-α cytokines were used and the studies were conducted in compliance with the batch record.

The obtained results were analyzed by the STATMOST system (Dotamost, South Sandy, UT). Results at the initiation and after 2 months of the treatment were evaluated by parametric (t-test and ANOVA) and nonparametric (Wilkinson and Kruskal-Wallis) statistical tests. Statistical significance level was set at p<0.05.

Together with ART, the treatment in cases of chronic ulcerative herpes and recurrent herpes simplex included acyclovir, 400 mg 5 times a day [4,5], and Cidipol solution externally. Group 1 received ART according to the protocol and antiviral therapy. Group 2 received ART, antiviral medicines and Cidipol solution externally.

Results and their discussion. Table 1 demonstrates dynamics of absolute values (mean + standard deviation) of the measured cytokines. Differences in cytokine production resulting from application of two different therapy schemes were studied.

Comparing mean independent intragroup values for each cytokine by Student's t-test did not reveal any statistically significant differences with the initial level. Both Kruskal-Wallis and Wilkinson's nonparametric tests did not find out any differences between patients from the above groups as well (p=0.852).

INF-α is a multifunctional cytokine with a known activity in different infectious diseases [8]. INF-α demonstrates synergism with IL-12 and plays a significant part in the suppression of Th2 cytokines by its antagonizing effect on IL-4, IL-10 or immunosuppressive cell factors, therewith increasing Th1 response by means of induction of IL-2 and INF-α.

TNF-α is a monocyte-activating cytokine, capable of augmenting clinical manifestations of HIV infection.

INF-γ is regarded as the most important cytokine in the defense response to infections. This is an essential component in the activation of a cascade of other cytokines, such as GM-CSF, IL-2 and IL-4. The production of INF-γ is significantly suppressed during an active course of the viral process, correlates with the severity of the disease course and increases during therapy.

Table 1. Absolute values of cytokine levels before and after 2 months of treatment

	Antiretroviral therapy		Antiretroviral therapy + Cidipol	
	Start	After 2 months	Start	After 2 months
IL-2, pg/ml	33.4±18.6	22.4±14.7	28.4±16.3	45.7±23.3
	P=0.002		P=0.005	
IL-6, pg/ml	28.7±16.8	33.6±25.8	31.5±21.0	23.2±12.8
	P=0.15		P=0.0067	
TNF-α, pg/ml	237.7±475.0	270.7±390.5	208.5±467.6	168.7±479.7
	P=0.42		P=0.06	
INF-γ, pg/ml	43.4±34.2	28.7±19.7	41.7±37.3	48.5±38.6
	P=0.004		P=0.33	
INF-α, pg/ml	26.1±26.3	23.3±20.3	27.7±25.6	26.4±20.8
	P=0.25		P=0.74	

Table 2. The dynamics of values of T lymphocyte subpopulations in HIV-infected patients, who received complex therapy and Cidipol externally

Indices	Normal values, M±SD	COMPARISON GROUP without Cidipol n=10		TREATMENT GROUP with Cidipol n=10	
		Before the study, M±SD	After 2 months, M±SD	Before the study, M±SD	After 2 months, M±SD
T lymphocytes CD3+, %	68.52±4.23	47.2±2.33* ¹	48.4±2.23	50.3±1.36	55.6±1.34* ^{4,5}
T lymphocytes CD3+, abs	1325.7±112.8	443.5±32.7** ¹	491.6±34.8	1044.3±53.7** ⁵	1271.1±65.2** ^{4,5}
Subpopulations of CD3+CD4+ lymphocytes, %	41.02±6.26	26.5±1.64* ¹	26.7±1.57	27.5±0.7	28.7±0.99
Subpopulations of CD3+CD8+ lymphocytes, %	28.02±1.96	20.5±1.18	21.1±1.25	19.4±0.6	22.5±1.06
Immunoregulatory index CD3+CD4+ /CD3+CD8+	1.83±0.17	1.32±0.09* ¹	1.34±0.07	1.37±0.08	1.38±0.09

notes: * - significance value p≤0.05; ** - significance value p≤0.01; Figures near asterisks denote compared indices

Table 3. The dynamics of values of T lymphocyte subpopulations in HIV-infected patients, who received complex therapy and Cidipol externally

Indices	Normal values, M±SD	CONTROL GROUP without Cidipol n=10		TREATMENT GROUP with Cidipol n=10	
		Before the study, M±SD	After 2 months, M±SD	Before the study, M±SD	After 2 months, M±SD
B lymphocytes CD20+, %	10.01±1.81	15.2±0.7* ¹	15.1±0.9	14.8±0.8	14.92±0.67
Phagocytosis: % of active cells	80.02±6.03	72.6±0.8	70.0±1.1	76.6±0.7	75.3±0.93* ⁴
NK cells (CD3-, CD16+, CD56+)	19.02±2.87	15.8±0.77	16.6±0.73	18.6±0.59	18.4±0.76
IgA, mg/ml	1.9±0.21	4.07±0.1** ¹	4.3±0.9	2.7±0.06* ⁵	2.57±0.08** ^{4,5}
IgG, mg/ml	11.5±1.22	15.65±0.626* ¹	16.24±0.5	16.17±0.3	14.85±0.36* ⁵
IgM, mg/ml	1.23±0.15	1.76±0.18	1.84±0.13	1.77±0.05	1.46±0.03* ⁴
CICs: with 7 % PEG	Not > 0.06	0.067±0.009	0.06±0.007	0.064±0.02	0.052±0.007* ^{4,5}
Lymphocytotoxic autoantibodies, %	Up to 10	16.5±1.03** ¹	16.9±0.7	15.7±0.8	14.01±1.02
Complement, RU	55.02±5.2	62.1±3.3* ¹	63.6±2.5	53.23±3.4	56.2±2.75
Heterophil haemolysins	0.4±0.12	0.57±0.02* ¹	0.63±0.02	0.35±0.02** ⁵	0.35±0.02* ^{4,5}

notes: * - significance value $p \leq 0.05$; ** - significance value $p \leq 0.01$; Figures near asterisks denote compared indices

Prior to the beginning of the study the patients from both groups revealed marked decreases in their total leukocyte count, absolute counts of lymphocytes and neutrophils ($p < 0.01$). The level of the relative value of lymphocytes was reliably raised ($p < 0.05$). From the side of the subpopulation composition of T lymphocytes we revealed decreases in the values of CD3+, CD3+, CD4+ ($p < 0.05$), CD3+, CD8+ cells and the immunoregulatory index CD3+CD4+/CD3+CD8+ [9,10]. The levels of CD3-, CD16+ and CD56+ cells and that of phagocytic activity of neutrophils were lower versus their normal values. Reliable increases in the relative value of CD20+ cells ($p < 0.05$), indices of all classes of immunoglobulins, lymphocytotoxic autoantibodies ($p < 0.05$) and heterophil haemolysins ($p < 0.01$) were registered. Besides, a markedly increased activity of the complement system ($p < 0.05$) was observed. The number of circulating immune complexes tended to elevate.

Results of the conducted study showed that after 2 months of the complex therapy with Cidipol patients from the treatment group revealed a reliable increase in the count of CD3+ cells ($p < 0.01$). The levels of CD3-, CD16+ and CD56+ cells and phagocytic activity of neutrophils tended to increase too. Besides, a reliable decrease and approaching to the normal value of the levels of Ig and heterophil haemolysins ($p < 0.05$ and < 0.01 , respectively) were found out. Results of the study demonstrate a marked decrease in the activity level of the complement system down to its normal values. As for the count of lymphocytotoxic autoantibodies, these tended to decrease.

After 2 months of their follow-up patients from the comparison group revealed a tendency to increase the relative and absolute numbers of lymphocytes. The relative values of CD3-, CD16+ and CD56+ cells changed in the direction of their increase too. From the side of the humoral link of immunity our attention was attracted by absence of normalization in the elevated level of IgA and a tendency to increase levels of IgM and IgG. The level of heterophil haemolysins tended to rise too.

The tendency to increase the absolute count of lympho-

cytes was preserved. From the side of the humoral link of immunity we registered an insignificant decrease in the values of IgA and IgG.

It is already at early stages of HIV infection that the functional state of natural killers is affected, it significantly reducing their abilities to respond to different mitogens and antigens. The tendency to raise the levels of CD3-, CD16+ and CD56+ cells in patients from the treatment group can be interpreted as an increased cytopathogenicity of their activity. Besides, NK cells are associated with the production of INF- α .

Interferons are known to produce, side by side with antiviral, also immunomodulatory and antibacterial effects, the above making them important components of the nonspecific effector system in the anti-infective defense of the organism.

Phagocytosis is one of the most important reactions that provide both the natural resistance of the organism (the nonspecific immune response) and antigen presentation, required for developing the specific immune response. HIV infection reveals inhibition of the phagocytic activity of neutrophils. A reliable elevation of the value level in the phagocytic link of the immune system in the treatment group reveals an increased functional activity of granulocytes and is a good prognostic sign.

Studies of the above relationships in cases of viral lesions in HIV/AIDS-infected patients will make it possible to better understand the cytokine response, thereby enabling us to increase the efficacy of the therapy and prevention of viral dermatoses in such patients.

REFERENCES

1. Дашук А.М., Черникова Л.И. ВИЧ/СПИД-инфекция. Х.: Водный спектр. 2017: 254.
2. Вольф К., Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 Т. Пер. с англ., общ. ред. Акад. А.А.Кубановой. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний 2013; 3: 2100-2114.

3. Степаненко В.И., Сизон О.О., Шупенько Н.М. и др. Дерматология, венерология: учебник. К.: КИМ; 2012: 904.
4. Федотов В.П. и др. Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине: учебное пособие. Запорожье: «Просвіта»; 2017: 602.
5. Хэбиф П.М. Кожные болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. М.: Практика; 2007: 672.
6. Casper C, Crane H, Menon M, Money D. HIV/AIDS Comorbidities: Impact on Cancer, Noncommunicable Diseases, and Reproductive Health. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, Jha P, editors. Major Infectious Diseases. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank 2017; Chapter 3.
7. Kouyoumjian SP, Heijnen M, Chaabna K, Mumtaz GR, Omori R, Vickerman P, Abu-Raddad LJ. Global population-level association between herpes simplex virus 2 prevalence and HIV-prevalence. AIDS. 2018; 32(10): 1343-1352.
8. Nguyen NV, Tran JT, Sanchez DJ. HIV blocks Type I IFN signaling through disruption of STAT1 phosphorylation. Innate Immun. 2018. 24 (8): 490-500.
9. Saswati Halder, Sabyasachi Banerjee, Atin Halder, Prosanta Ranjan Pal. Skin diseases in HIV-infected patients: Impact of immune status and histological correlation. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2012; 33(1): 65-67.
10. Schilthuis M, Verkaik S, Walhof M, Philipose A, Harlow O, Kamp D, Kim BR, Shen A. Lymphatic endothelial cells promote productive and latent HIV infection in resting CD4+ T cells. Virology. 2018 3; 15(1): 152.

SUMMARY

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INDICES IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VIRAL SKIN DISEASES

Kutsevliak L., Dashchuk A., Dashchuk A.

Kharkov National Medical University, Ukraine

The aim of the study was the evaluation of the several immunological indices in HIV/AIDS-infected patients with viral skin lesions. 38 HIV/AIDS patients 18-53 years of age (20 men and 18 women) with skin pathology have been enrolled in the study. The skin pathology included 20 cases with recurrent herpes simplex and 18 with chronic ulcerative herpes simplex virus infections. There were 25 patients with HIV infection stage 2, and 13 with stage 3. Immunological studies were carried out before the treatment and 2 months after it. Together with ART, the treatment in cases of chronic ulcerative herpes and recurrent herpes simplex included acyclovir, 400 mg 5 times a day, and Cidipol solution externally. Group 1 received ART according to the standard antiviral therapy protocol, Group 2 received ART, antiviral medicines and Cidipol solution externally. The study showed that after 2 months of the complex therapy with Cidipol, patients from the treatment group demonstrated a reliable increase in the count of CD3+, CD16+ and CD56+ cells and phagocytic activity of neutrophils. There was also a significant decrease (approaching to the normal values) of the levels of immune globulins and heterophil haemolysins. The present study of the immune responses in the cases of skin viral lesions in HIV/AIDS-infected patients contributes to the better understanding of the cellular and cytokine responses, thereby enabling us to increase the efficacy of the therapy and prevention of viral dermatoses in immunocompromised patients.

Keywords: cytokines, HIV/AIDS infection, keratomycoses, chronic ulcerative herpes virus infection, recurrent herpes simplex virus infection.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ НА ФОНЕ ВИЧ/СПИД-ИНФЕКЦИИ

Кутевляк Л.О., Дащук А.М., Дащук А.А.

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра дерматологии, венерологии и СПИДа, Украина

Целью настоящего исследования явилось изучение ряда иммунологических показателей у ВИЧ/СПИД-инфицированных больных с вирусными поражениями кожи.

Наблюдались 38 больных с патологией кожи на фоне ВИЧ/СПИД-инфекции в возрасте от 18 до 53 лет, из них 20 мужчин и 18 женщин: 20 больных рецидивирующим простым герпесом, 18 - хроническим язвенным герпесом; 25 больных II стадией ВИЧ-инфекции, 13 – III стадией.

До лечения и спустя 2 месяца после окончания проводили иммунологические исследования. Лечение наряду с антиретровирусной терапией включало: при хроническом язвенном герпесе и при рецидивирующем простом герпесе – ацикловир 400 мг 5 раз в сутки, наружно – раствор цидипол. I группа получала антиретровирусную и противовирусную терапию. II группа получала антиретровирусную терапию, противовирусные препараты и наружно раствор цидипол.

Анализ и оценка клинико-иммунологических показателей у больных вирусными поражениями кожи на фоне ВИЧ-инфекции позволяет полностью понять цитокиновый ответ, что обеспечивает эффективность проводимой терапии и профилактики вирусных дерматозов у таких пациентов.

რეზიუმე

კანის ვირუსული დაზიანებების მქონე პაციენტთა კლინიკურ-იმუნოლოგიური მაჩვენებლები აივ/შიდსის ინფექციის ფონზე

ლ. კუცევლიაკი, ა. დაშუკი, ა. დაშუკი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, დერმატოლოგიის, ვენეროლოგიის და შიდსის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აივ/შიდსით ინფიცირებული და კანის ვირუსული დაზიანებებით პაციენტთა ზოგიერთი კლინიკურ-იმუნოლოგიური მაჩვენებლის შეფასება.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 18-53 წლის ასაკის 38 ავადმყოფი (20 მამაკაცი, 18 ქალი) კანის პათოლოგიით აივ/შიდსის ინფექციის ფონზე: 20 ავადმყოფი – მორეციდივე მარტივი ჰერპესით, 18 – ქრონიკული წყლულოვანი ჰერპესით; 25 პაციენტს ჰქონდა აივ-ინფექციის II სტადია, 13-ს – III სტადია.

მკურნალობამდე და მკურნალობიდან ორი თვის შემდეგ ჩატარდა იმუნოლოგიური კვლევა. მკურნალობა ანტირეტროვირუსულ თერაპიასთან ერთად უტარდებოდა.

ბოდა ქრონიკული წყლულოვანი პერპესის და მორე-
ციდივე მარტივი პერპესის დროს – აციკლოვირით:
400 მგ 5-ჯერ დღეში, გარეგანად – ციდიპოლის ხსნა-
რი. I ჯგუფი იღებდა ანტირეტროვირუსულ და ან-
ტივირუსულ თერაპიას; II ჯგუფი - ანტირეტროვი-
რუსულ და ანტივირუსულ თერაპიას და გარეგანად
– ციდიპოლის ხსნარს.

კლინიკური და იმუნოლოგიური პარამეტრების ანა-
ლიზი და შეფასება აივ-ინფექციის ფონზე ვირუსული
კანის დაზიანებით პაციენტებში საშუალებას იძლევა
სრულად შეფასდეს ციტოკინური პასუხი, რაც უზრუნ-
ველყოფს დერმატოზების თერაპიის ეფექტურობას და
პრევენციას.

THE PROBLEM OF CO-DEPENDENCE AMONG HIV-INFECTED DRUG-ADDICTED FAMILY MEMBERS

Gunko B., Viltsaniuk O., Stepaniuk A.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

HIV infection is a long term infectious disease that develops as a result of human immunodeficiency virus infection (HIV) and is characterized by a progressive defeat of the human immune system [17].

The key feature of the HIV epidemic in Ukraine, that makes it different from the one in Eastern European countries, is the spread of the HIV virus by drug users via injections; the interdisciplinary nature of the problem is explained by the close relationship with narcology and psychiatry [1,6].

In the scientific literature we can observe a recent increased interest in the study of families of drug users, that got HIV-infected via injections. [4] Social isolation, marginalization and discrimination resulting due to stigmatization of HIV-infected patients can also have a significant impact on those people, that are living with them [2,17]. Drug addiction of one of the family members can not leave intact other family members [3]. Most families, members of which have chemical dependence, have to face complications, that for the last 10 years have been combined into a term - co-dependence [5,11].

Co-dependence is a drug relapse risk factor for a patient; a risk factor for offspring disorders, first of all, the risk of chemical dependence; it is also a possible cause for psychosomatic disorders and depression [7].

However, as of today we don't have a single, generally accepted definition of co-dependence [2,7,13]. Special attention should be paid to the people, that are in close relationship with addicts. Co-dependent individuals create a window of opportunity for addiction and can provoke it [10,12].

Thus the lack of information in modern literature about such unsolved problems like prevalence of co-dependence in the families of a certain population (HIV-infected injecting drug users), consistency of accumulation of certain diseases in the families and the lack of knowledge about the processes of intrafamilial hetero- or homo-typic structures of observed diseases have led us to this study.

The purpose of this research is to find out the clinical-psycho-pathological manifestations of co-dependence in families of HIV-infected injecting drug users, to establish the frequency and structure of these manifestations, as well as to assess the role of hereditary factors in the formation of co-dependence among those who are married to HIV-infected injecting drug user.

Material and methods. During the period of 2015 - 2018, on the basis of Vinnitsa Regional Drug Rehab Center "Sociotherapy", we conducted a survey with the informed consent of HIV-infected injecting drug users.

The design of the study envisaged four stages: 1) screening of patients - HIV-infected drug-addicted patients (proband); 2) study of their married couple (main group); 3) study of the first-degree relatives; and 4) comparative study of the main and control group.

A total of 113 HIV-positive injecting drug users were investigated: 98 males (86.7%) and 15 females (13.8%). The average age of the subjects was 32.4±2.1 years. The proportion of the investigated probands (98 males and 15 females) is 6.5:1, which reflects the population extension of HIV infection in the proportion of 7:1. The highest incidence of HIV infection among injecting drug users, both males and females, is in the age group of 26 - 35 years and is 96.9% for males and 100% for females respectively. This data also matches the data from other researchers, who worked on this problem [12].

The information about marriage duration of the investigated probands was like follows. The average duration of marriage was 4.9±1.9 years. The presented data indicated that, mainly 90.3% of probands (102 people) experienced the duration of marriage as long as 3-5 years. The average duration of injecting drug use was 6.5±0.5.

At the second stage the main clinical group was formed, the participants of which had to sign the informed consent. This group consisted of males and females, who had been married to a proband (HIV-infected injecting drug user) for at least 3 years. We observed 113 persons: 98 females (86.7%) and 15 males (13.3%). There was a similar distribution of male spouses and female spouses by the selected age groups; this principle was also observed in the reference set, that is all the individuals without exception (100%), who were married to HIV-infected injecting drug users, belonged to age group of 26-35 years. The average age was 32,1±2,3 years and practically did not differ from the average age of probands.

To study the frequency of detection and the structure of clinical manifestations of mental and behavior disorders among the spouses of HIV-infected injecting drug users, as well as to study the role of hereditary factors in the incidence of these disorders, we formed and examined a control group.

To be included in the control group, a person must:

- be 25 years old or older;
- sign the informed consent form for participating in the study;
- have no history of being a psychiatric outpatient;
- have no history of being a psychiatric outpatient because of mental and behavior disorders, caused by drug abuse;
- be married for at least three years;
- have a healthy marriage;
- have family members without HIV/AIDS.

A total of 91 persons were examined: 79 males (86,8%) and 12 females (13,2%). The average age of the investigated persons was $31.6 \pm 1,4$ years. The data regarding the marriage duration among people in the control group indicated that almost 89.0% of the people in the control group were married for 3-5 years. The distribution by marriage duration practically did not differ from the one in main group.

The presented data regarding age and sex characteristics and the duration of the marriage for the main group (persons married to an HIV-infected injecting drug user) and for the control group show that they are statistically equivalent.

During the study we examined 113 families of HIV-infected injecting drug users (proband), where 15 families (13.3%) had a female proband and 98 families (86.7%) had a male proband, that is, 98 co-dependent women and 15 co-dependent men. A total of 483 people, including probands (excluding probands' children), were examined.

The experimental group consisted of 91 persons: 79 men (86.8%) and 12 women (13.2%).

For the research we used the following methods: clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, clinical-genealogical, statistical (statistical analysis of the obtained results).

Clinical and anamnestic methods were based on the study of biographical information and on processing medical documentation.

The sociodemographic method was used to study the relevant characteristics of the examined groups of patients (sexual and age characteristics, educational background, marital and occupational status, etc.).

Clinical-psychopathological method was based on generally accepted diagnostic approaches to the mental examination of patients via standardized interviews according to the research and clinical criteria of ICD-10.

The clinical-genealogical method was used to track the transmission of the studied symptom (illness) among all the first-degree relatives of persons married to the HIV-infected injecting drug user. The genealogy with its further analysis was built on the basis of collected information about the family and personal examination of family members (proband, wife, husband, parents).

The statistical processing of the obtained data and the construction of tables and pictures was performed via Microsoft Excel computer program and the statistical package SPSS Statistics for Windows (version 20.0). Mathematical and statistical processing of data was performed via a variational statistical method. Fisher's criterion (φ) was used to assess the significance of differences. For the statistical study of the relationship between the values, the linear correlation coefficient of Pearson (r) was used.

Results and their discussion. As a result of the clinical-psychopathological study of relatives with the first degree of kinship (father, mother, siblings, excluding children) with HIV-infected injecting drug users and their spouses (without sex differentiation), it was found out that in most cases they were on the drug

user registry or followed up with a mental health professional because of their mental and behavioral disorders caused by alcohol and opiates abuse, depressive episodes, recurrent depressive disorders, somatized disorders, hysterical personality disorders. Thus, these structures of psychopathological disorders observed among the relatives with the first degree of kinship (excluding children) with the probands (HIV-infected injecting drug user) and their spouses are presented as narcological diseases and mental disorders. After that we studied the frequency of occurrences of narcological diseases and mental disorders among relatives with the first degree of kinship (excluding children) with the probands and their spouses. Almost all the fathers of probands were diagnosed with narcological diseases: 100 (85%) of 113 study subjects; and 75 individuals (66,4%) were diagnosed with mental disorders. Attention is drawn to the fact that the total number of diagnoses is 1.5 times higher than the number of parents' checkups, indicating that a person, who has a substance abuse condition, also has a mental health condition. Out of 113 mothers of HIV-infected probands, substance abuse and mental conditions were observed in 41 individuals (36.3%), that is accordingly 22 individuals (19.5%) and 19 individuals (16.8%).

As for siblings (144 individuals), substance abuse conditions and mental conditions were equally found in 80 individuals (55.5%) and 78 individuals (54.2%). This fact indicates that all the siblings of probands, without exception, have both substance abuse and mental conditions and the total number of illness cases slightly exceeded the total number of study subjects. The data analysis suggests that practically all the relatives with the first degree of kinship with the probands (370 people) equally have substance abuse conditions (202 people, 54.6%) and mental conditions (172 people, 46.5%).

Out of 113 parents of the spouses of probands, 82.3% (93 people) were subjects to substance abuse and 77.0% (87 people) were subjects to mental disorders. In general, the total number of cases of a disease was 1.5 times higher than the total number of study subjects, which indicated they had a mixed pathology.

Out of 113 mothers of the spouses of probands, 26 individuals (23.0%) had substance abuse conditions and 69 individuals (61.0%) had mental disorders.

Thus, 84.0% of mothers (95 individuals) of the spouses of probands had certain psychopathological disorders. Out of 128 siblings from probands' families, 80 siblings (62.5%) had substance abuse conditions and 95 siblings (74.2%) had mental disorders. Attention is drawn to the fact that the total number of cases of a disease is 1.4 times more than the total number of siblings, which means that the same person could have been diagnosed with several diseases.

We made a comparative analysis of prevalence of substance abuse conditions among the relatives with the first degree of kinship (excluding children) with the probands (without gender division) and the first degree relatives of the spouses of probands.

The cumulative number of substance abuse conditions among relatives with the first degree of kinship (excluding children) with the probands was 54.6% (202 people out of 370 study subjects) and did not differ statistically ($P > 0.1$) from the results of their spouses: 56.2% (199 out of 354 study subjects). This fact indicates that probands' families and the families of their spouses are characterized by a high degree of cumulation of substance abuse conditions and do not differ from each other.

We also conducted a comparative analysis of the prevalence of mental disorders among the first degree relatives (excluding

children) of the probands (injecting drug users) - 46.5% (172 individuals out of 370 study subjects) and the first degree relatives of the spouses - 70.1 % (251 individuals out of 354 study subjects).

As it turned out, the rate of prevalence of mental disorders among relatives (excluding children) with the first degree of kinship with the spouses of HIV-infected injecting drug users is statistically significantly higher ($P < 0.001$) than among the probands themselves.

The results of the clinical-genealogical research of the relatives (excluding children) with the first degree of kinship with the probands (HIV-infected injecting drug users) and the first degree relatives of the spouses indicate a high degree of cumulation of substance abuse conditions and mental conditions among family members (the same study subject could have a combination of diseases).

Clinical-psychopathological study of fathers, mothers and siblings as probands (without gender division) and their spouses indicates that they have the following disorders: mental and behavioral disorders due to alcohol abuse; behavioral disorders due to the use of opiates; depressive episodes; recurrent depressive disorders; somatized disorders; hysterical personality disorders.

Conclusions. The data of comparative analysis show that the degree of accumulation of substance abuse among parents, mothers and siblings of probands doesn't differ statistically from that degree among spouses of probands, whereas the accumulation of mental disorders among relatives (excluding children) with the first degree of kinship with the spouses of proband is statistically significantly higher than among the probands themselves, confirming the existence of assortative type of marriage with a male proband, and also that the proband's spouses are a high-risk group for substance abuse conditions and mental disorders. This fact makes this research a long-run perspective in terms of developing measures for the primary prevention of substance abuse conditions and mental disorders.

REFERENCES

1. Анохина И. П. Медико-биологические исследования механизмов формирования зависимости от психоактивных веществ в НИЦ 9. наркологии в 2017 году / И.П. Анохина, Т.В. Клименко, М.А. Габрильянц, О.Ф. Львова // Вопросы наркологии. – 2018.-N 3.- С. 5-26.
2. Артемцева Н.А. Особенности представления о психическом здоровье у созависимых субъектов / Н.А. Артемцева, Т.В. Галкина. // Вопросы наркологии. – 2015.– №2. – С. 86-95.
3. Башмаков В.В. Феномен созависимости: медико-психосоциальный аспект. / В.В. Башмаков, О. Ю. Калиниченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. - №1. – С. 36-43.
4. Белокрылов И.В. Аномалии межличностных отношений у больных алкоголизмом: феноменология, систематика, соотношение с клиническими особенностями зависимости / И.В.Белокрылов, Н.В.Туманов // Вопросы наркологии. – 2014. - №1. - С. 12-27.
5. Карпушина С.Ф. Созависимая автоагрессивность жен мужчин, страдающих алкогольной зависимостью / С. Ф. Карпушина // Тюменский медицинский журнал. – Т 19., №2. – 2017. – С. 246-258.
6. Колотилин М.Г. Оценка качества жизни при формировании опиоидной наркомании / М.Г. Колотилин, С.В. Литвинцев, Т.В. Агибалова // Вопросы наркологии. - 2014. - № 3. - С. 64 - 72.

7. Москаленко В.Д. Зависимость: семейная болезнь. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ПЕРСЭ, 2014. – 336с.
8. Немцов А.В. Самоубийства и потребление алкоголя в России / А. В. Немцов, К.В. Шелыгин // Суицидология. – 2016. – Т.7, № 3. – С. 2-12.
9. Осинская С.А. Системная детерминация созависимости: некоторые детерминации к объяснению феномена / С.А. Осинская, Н. А. Кравцова // Вестник психиатрии и психологии Чувашии.– 2016. – Т-12. №1. – С. 21-32.
10. Психічне здоров'я населення / Уклад. Т.І. Прищепа. – Х.: Основа, 2010. – 239с.
11. Пунинская Ю.Н. Роль родителей в формировании условий зависимости / Ю.Н. Пунинская // Международный научный вестник. – 2018. – № 2. – С. 14-27.
12. Радченко А.Ф., Рохлина М.Л. // Журнал невропатол. и психиатр. – 1990. – №2. – С. 38-42.
13. Федотов И.А. Диагностика вида привязанности у пациентов с алкогольной зависимостью / И.А.Федотов, Д.И. Шустов // Неврологический вестник. - 2015 - № 2. - С. 85-87.
14. Кнарек, Е., Kuritárné Szabó, I. The concept, the symptoms and the etiological factors of codependency. *Psychiatr Hungary.* 2014; 29 (1): 56-64.
15. Medeiros, K. T. Representações sociais do uso e abuso de drogas entre familiares de usuários. *Psicologia em Estudo.* 2013; 18 (2) : 269-279.
16. Sobral, C. A., Pereira, P. C. A co-dependência dos familiares do dependente químico: revisão da literatura. *Revista Fafibe.* 2012; 5(5) : 1-7.
17. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7) http://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf

SUMMARY

THE PROBLEM OF CO-DEPENDENCE AMONG HIV-INFECTED DRUG-ADDICTED FAMILY MEMBERS

Gunko B., Viltaniuk O., Stepaniuk A.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsa, Ukraine

This paper is dedicated to the study of clinical-psychopathological manifestations of co-dependence in the families of HIV-infected injecting drug users and to finding out the structure of these manifestations and how often they happen, as well as the evaluation of the role of hereditary factors in the formation of co-dependence among those who are married to HIV-infected injecting drug users.

It has been established that the specificity of genealogies of patients with co-dependence is confirmed by the following factors: high frequency of mental and behavioral disorders caused by alcohol abuse, as well as mental and behavioral disorders caused by opiate abuse, assortative mating of co-dependent persons, accumulation of chemical dependencies and other dependencies like pathological gambling, personality disorders and affective disorders, comorbidity of pathologies in families of co-dependent persons and their spouses. It has also been established that in accordance with ICD-10 criteria the following clinical signs of co-dependence were manifested: mental and behavioral disorders caused by alcohol abuse (9.7%), mental and

behavioral disorders caused by opiate abuse (15.0%), depressive episodes (14.1%), recurrent depressive disorders (34.5%), somatoform disorders (13.3%), hysterical personality disorders (32.7%). It was proved that the comorbidity of pathology is the key feature of clinical manifestations of co-dependence of persons who are married to HIV-infected injecting drug users. And it was determined that hereditary factors, the phenomenon of assortative mating and HIV-infection of a spouse as a main chronic stressful factor are involved in the formation of the clinical manifestations of co-dependency.

Keywords: HIV-infection, dysfunctional family, substance abuse, co-dependence, comorbidity.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМА СОЗАВИСИМОСТИ В СЕМЬЕ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Гулько Б.А., Вильцанюк О.О., Степанюк А.Г.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования - изучить клинко-психопатологические проявления созависимости в семьях ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков, их структуру и частоту, оценить роль наследственных факторов в формировании созависимости среди тех, кто состоит в браке с ВИЧ-инфицированными потребителями инъекционных наркотиков.

Установлено, что клинические проявления созависимости в соответствии с критериями МКБ-10 проявлялись: расстройствами психики и поведения, вызванными употреблением алкоголя (9,7%), опитов (15,0%), депрессивным эпизодом (14,1%), рекуррентным депрессивным расстройством (34,5%), соматоформным расстройством (13,3%), истерическим расстройством личности (32,7%). Доказано,

что определяющей особенностью клинических проявлений созависимости у лиц, находящихся в браке с ВИЧ-инфицированным инъекционным потребителем наркотиков, является коморбидность патологии. Определено, что в формировании клинических проявлений созависимости участвуют наследственные факторы, феномен ассортативности брака и наличие у брачного партнера ВИЧ-инфекции в качестве основного затяжного психотравмирующего фактора.

რეზიუმე

კოდეპენდურობის პრობლემა ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით ინფიცირებული, ინექციური ნარკოტიკების მომხმარებლების ოჯახებში

ბ. გულკო, ო. ვილცანიუკი, ა. სტეპანიუკი

ბ. პიროგოვის სახ. ვინიცის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა აივ-ინფიცირებული ინექციური ნარკოტიკების მომხმარებელთა ოჯახში კოდეპენდურობის კლინიკური და ფსიქოპათოლოგიური გამოვლინებების შესწავლა, მათი სისშირის და სტრუქტურის დადგენა და მემკვიდრეობითი ფაქტორების როლის შეფასება.

დადგენილია, რომ კოდეპენდურობის კლინიკური გამოხატვა მკ-10 კრიტერიუმების შესაბამისად, გამოვლინდა შემდეგი დარღვევები: ფსიქიკის და ქცევის აშლილობა, განპირობებული ალკოჰოლის (9,7%), ოპიატების (15,0%) მიღებით, დეპრესიული ეპიზოდით (14,1%), რეკურენტული დეპრესიული აშლილობით (34,5%), სომატოფორმული (13,3%) და პიროვნების ისტერიული აშლილობით (32,7%). დადგენილია, აგრეთვე რომ კოდეპენდურობის კლინიკური გამოვლინებების თავისებურებების ფორმირებაში მონაწილეობენ მემკვიდრეობითი ფაქტორები, ქორწინების ასორტულობის ფენომენი და პარტნიორის აივ-ინფექციით დაავადება.

ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ЛИЦ В УГОЛОВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ УКРАИНЫ

¹Юхно А.А., ¹Глобенко Г.И., ¹Фомина Т.Г., ²Денисова А.В., ²Рудой Е.Н.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел;

²Одесский государственный университет внутренних дел, Украина

На территории Украины и стран бывшего Советского Союза на законодательном и правоприменительном уровнях осуществляются меры по недопущению репрессивных действий по отношению к психически больным лицам, чем когда-то злоупотребляли работники бывшего КГБ СССР и его республик с целью изоляции отдельных граждан, высказывавших личное мнение или политические убеждения относительно действий власти того времени. Современный порядок осуществления уголовного производства основывается на закреплении приоритета защиты прав, свобод и законных интересов личности в уголовном производстве, особую категорию которых составляют психически больные лица. И, видимо, не зря уголовное производство по применению принудительных мер медицинского характера входит в систему особых порядков уголовного производства (глава 39, раздел VI УПК Украины). Указанное обусловлено особой заботой и защитой данной категории правонарушителей со стороны мирового сообщества, что требует также

важется на закреплении приоритета защиты прав, свобод и законных интересов личности в уголовном производстве, особую категорию которых составляют психически больные лица. И, видимо, не зря уголовное производство по применению принудительных мер медицинского характера входит в систему особых порядков уголовного производства (глава 39, раздел VI УПК Украины). Указанное обусловлено особой заботой и защитой данной категории правонарушителей со стороны мирового сообщества, что требует также

от нашего государства постоянного совершенствования национального законодательства и приведения его в соответствие с международно-правовыми стандартами.

Следует обратить внимание, что в последние годы наблюдается тенденция по увеличению количества общественно-опасных деяний, совершенных психически больными лицами. Так, в 2013 году со всех уголовных производств, направленных в суд, 1112 поступило с ходатайством о применении принудительных мер медицинского характера, что составляет 0,52% от общего количества производств, расследуемых органами досудебного расследования. В последующие годы эта тенденция сохранилась и количество осталось примерно одинаковым. Так, в 2014 году в суд направлено 940 уголовных производств с ходатайством о применении принудительных мер медицинского характера (0,52%); в 2015 году – 946 (0,56%); в 2016 году – 866 (0,61%); в 2017 году – 1 100 (0,61%); за 8 месяцев 2018 года – 636 (0,53) [4]. Анализ статистических данных свидетельствует о том, что ежегодно около тысячи психически больных лиц совершают общественно опасные деяния, предусмотренные законом Украины об уголовной ответственности. Вместе с этим, важно не только наказывать лиц за совершенное деяние, но и, учитывая их особый процессуальный статус, закрепить надлежащий и действенный механизм обеспечения прав данной категории лиц в ходе уголовного производства. Необходимо отметить, что высокие показатели совершения общественно опасных деяний психически больными лицами наблюдаются не только в Украине, но и в других странах. Например, в Квебеке (Канада) каждый год от 350 до 400 мужчин и женщин объявляются уголовно не подсудными из-за психического расстройства [17]. Согласно данным Национального альянса по психическим заболеваниям (США), примерно 8% всех заключенных тюрем и изоляторов временного содержания страдают тяжелыми психическими заболеваниями, такими как шизофрения или биполярные расстройства. Эти статистические данные являются прямым отражением неспособности государственных систем охраны психического здоровья обеспечить надлежащий уход и лечение лицам с тяжелыми психическими заболеваниями [14].

Вопрос об определении прав психически больных лиц в уголовном производстве не получил распространенного исследования или научного изучения, поскольку большинство работ посвящены исследованию особенностей уголовного производства по применению принудительных мер медицинского характера. Поэтому сегодня в правоприменительной практике возникает много проблемных вопросов по указанной тематике, требующих более углубленного теоретического анализа и переосмысления.

Учитывая изложенное, целью настоящей статьи является исследование содержания прав психически больных лиц во время осуществления уголовного производства. Для достижения указанной цели поставлены следующие задачи: во-первых, определить перечень прав, которыми наделен психически больной человек в соответствии с уголовным процессуальным законодательством Украины, с тем, чтобы выяснить их соответствие международным правовым стандартам в сфере защиты прав лиц с психическими недостатками; а во-вторых, проанализировать существующие проблемы реализации прав такой категории лиц и предложить пути их решения.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели использованы общенаучные и специальные методы познания, избранные с учетом цели работы. Так, с помощью

метода юридического анализа определен объем прав психически больного человека в уголовном производстве. Статистический метод использовался для исследования динамики в процессах, связанных с расследованием и направлением в суд уголовных производств с ходатайством о применении принудительных мер медицинского характера. Сравнительно-правовой метод позволил сопоставить нормы национального законодательства с практикой Европейского суда по правам человека (далее – ЕСПЧ) о возможности апелляционного и кассационного обжалования применения принудительных мер медицинского характера.

Результаты и их обсуждение.

Регламентация прав психически больных лиц в уголовном процессуальном законодательстве Украины.

В положениях ст. 506 УПК Украины определены права лиц, в отношении которых предполагается применение принудительных мер медицинского характера или решается вопрос об их применении. Данная норма является отсылочной, поскольку не содержит конкретного перечня прав психически больного человека, а определяет их через права подозреваемого, обвиняемого, предусмотренные в ст. 42 УПК Украины. Исходя из этих положений, такое лицо обладает следующими правами: быть четко и своевременно оповещенным о своих правах; участвовать в проведении процессуальных действий; заявлять отводы и ходатайства о проведении процессуальных действий; знакомиться с материалами досудебного расследования; обжаловать решения, действия и бездействия следователя, прокурора, следственного судьи, а также судебные решения и т.д.

По этому вопросу в юридической литературе указывается, что ошибочным и неверным является утверждение о том, что психически больной человек обладает правами обвиняемого. Его права могут в ряде случаев совпадать и соответствовать правам обвиняемого, но это именно права лица, в отношении которого ведется производство о применении принудительных мер медицинского характера. Указанное лицо – не обвиняемый, а является самостоятельным участником уголовного судопроизводства [1, с. 57]. Поэтому, по мнению некоторых ученых, необходимо дополнить уголовное процессуальное законодательство специальной статьей, предусматривающей права таких лиц [13, с. 72-73].

В определенной степени с указанным можно согласиться, поскольку закрепление на уровне закона конкретных процессуальных прав такой категории лиц внесет ясность в понимание следователем, прокурором, следственным судьей, судом – какую меру возможного поведения психически больного человека допускает законодатель. Однако по результатам исследования установлено, что определить конкретный перечень прав такого участника уголовного производства не представляется возможным. Это связано с тем, что объем его прав определяется характером расстройства психической деятельности или психического заболевания с учетом обстоятельств совершения конкретного уголовного правонарушения. Кроме того, в правоприменительной практике следователю, прокурору следует учесть позицию Пленума Верховного Суда Украины (п. 4 Постановления «О практике применения судами принудительных мер медицинского характера и принудительного лечения» от 03.06.2005 г. №7), что до вступления в законную силу судебного решения о невменяемости лица и применения к нему принудительных мер медицинского характера он не ограничивается в правах, которыми наделен согласно Конституции и законам Украины [7].

Таким образом, решая вопрос об объеме прав психически больного человека в уголовном производстве следует отметить, что указанное лицо обладает такими же правами, как и подозреваемый, обвиняемый. Если из-за расстройства психической деятельности или психического заболевания субъект не может самостоятельно осознавать и реализовать свои конституционные и процессуальные права, он осуществляет их в уголовном производстве через законного представителя и защитника.

Отдельному рассмотрению подлежит вопрос о выяснении содержания прав человека во время проведения психиатрической экспертизы. Данная экспертиза является значимой для уголовного производства, поскольку только благодаря ее проведению можно установить, могло ли лицо осознавать свои действия (бездействия) либо руководить ими вследствие хронического психического заболевания, временного расстройства психической деятельности, слабоумия или иного болезненного состояния психики. Как определено Европейским судом по правам человека в решении по делу «Анатолий Руденко против Украины» от 17.04.2014 г., только объективная медицинская экспертиза должна достоверно показать, что лицо является психически больным [10]. Следует отметить, что необходимость назначения психиатрической экспертизы во время расследования преступлений предусмотрена не только в Украине, но и в других странах. Например, М. Свейнпол, рассматривающий правовые аспекты психически больных преступников в Южной Африке, отметил, что суд обычно полагается на медицинские доказательства и должен быть убежден в том, что есть обоснованное подозрение, что обвиняемый не способен оценить природу судебного разбирательства или провести надлежащую защиту [15].

По поводу объема прав психически больного человека во время проведения психиатрической экспертизы следует заметить, что уголовное процессуальное законодательство Украины этому вопросу не уделяет достаточного внимания. Вместе с тем, статьей 25 Закона Украины «О психиатрической помощи» от 22.02.2000 г. определены права лиц, которым оказывается психиатрическая помощь, в частности право на уважительное и гуманное отношение к ним, исключающее унижение чести и достоинства человека; получение информации о своих правах, связанной с оказанием психиатрической помощи; обращение по вопросам оказания психиатрической помощи непосредственно к руководителю или заведующему отделением учреждения по оказанию психиатрической помощи.

В исследовании указанного вопроса следует также учесть практику ЕСПЧ. Так, в решении по делу «Ворва против Польши» от 27.11.2003 г. суд отметил, что назначение психиатрической экспертизы с целью определения психического состояния лица, обвиняемого в совершении правонарушения, остается необходимой мерой для защиты лиц, способных совершать правонарушения в состоянии частичной потери своих умственных способностей. Однако органы государственной власти обязаны убедиться, что такая мера не нарушает справедливого баланса между правами человека, в частности правом на уважение частной жизни и заботой об обеспечении надлежащего отправления правосудия [2]. На необходимость соблюдения следователями и судебными органами права на уважение частной жизни при предоставлении психиатрической помощи, подлежащего обеспечению, согласно ч. 1 ст. 8 Конвенции о защите прав человека и основных свобод, ЕСПЧ также обращает внима-

ние в решении «Ботка и Пая против Австрии» от 29.03.1993 г. [3]. С целью обеспечения прав психически больных лиц указанные решения должны быть учтены должностными лицами, осуществляющими досудебное расследование и судебное разбирательство уголовных производств.

Реализация психически больным лицом своих прав через защитника и законного представителя.

Правоограничительный характер процессуальных действий обуславливает необходимость установления системы гарантий, обеспечивающих их законное и обоснованное проведение в отношении лица, которое вследствие болезненного состояния психики нуждается в особой заботе со стороны государства. Основным международно-правовым актом, отражающим основные идеи гуманного отношения к лицам с психическими недостатками, являются «Принципы защиты психически больных лиц и улучшения психиатрической помощи», принятые Генеральной Ассамблеей ООН 17.12.1991 г. [6]. Так, в 18-м принципе закреплено право на адвоката для представительства интересов и определено, что «пациент имеет право выбирать и назначать адвоката для его представительства как такового, включая представительство в ходе любой процедуры рассмотрения жалобы или апелляции. Если пациент не обеспечивает самостоятельно такие услуги, адвокат назначается пациенту бесплатно, поскольку данный пациент не имеет достаточных средств для оплаты его услуг».

Национальным законодательством для лица, в отношении которого предполагается применение принудительных мер медицинского характера, предусмотрен ряд процессуальных гарантий прав. Прежде всего, в УПК Украины закреплено правило о двойном представительстве интересов психически больных лиц – защитником и законным представителем. Участие защитника должно быть обеспечено с момента установления факта наличия у лица психического заболевания или других сведений, вызывающих сомнения в его вменяемости. Это прямо закреплено в положениях п. 5 ч. 2 ст. 52 и в ст. 507 УПК Украины. Конституционное право человека на профессиональную юридическую помощь в такой категории уголовных производств приобретает особое значение, поскольку речь идет о защите прав лиц, которые самостоятельно не могут его реализовать. Понятно, что участие защитника в таком виде производства является безусловной гарантией прав психически больного человека, а его отсутствие и необеспечение является нарушением права на защиту.

Согласно исследованиям зарубежных ученых, занимающихся изучением прав психически больных лиц во время уголовного судопроизводства, во многих странах (например, Греции, Италии, Португалии, Англии, Германии, Бельгии, Австрии, Израиле) подозреваемый имеет право на адвоката, даже если это противоречит воле обвиняемого. Суды крайне осторожны в отношении возможности представления своих прав в суде самими психически больными. В большинстве стран расходы на адвоката покрывает министерство юстиции, а обвиняемый не обязан физически участвовать в судебном процессе, хотя он должен явиться в суд на оглашение приговора [18, с. 101].

К сожалению, в национальной судебной практике встречаются факты нарушения права на защиту психически больных лиц. Например, в постановлении Апелляционного суда Черкасской области от 13.08.2013 г. по делу № 11-сс/793/299/1 указано: «Как следует из материалов уголовного производства, при рассмотрении следственным судьей

ходатайства следователя о применении в отношении ОСО-БА_5 меры пресечения в виде помещения в психиатрическое учреждение в условиях, исключающих опасное поведение, отсутствовал защитник, что является безусловным основанием для отмены вышеуказанного судебного решения, в связи с нарушением права подозреваемого на защиту» [12]. В приведенном примере судьей был выявлен факт нарушения требований положений УПК Украины об обязательном участии защитника в уголовном производстве при применении принудительных мер медицинского характера. Участие защитника в таких случаях обеспечивается с целью помощи психически больному лицу в реализации своих процессуальных прав. Защитник должен осуществить подготовку такого лица к судебному разбирательству *ходатайства о применении меры пресечения*, в частности, разъяснить сущность ходатайства и правовые последствия удовлетворения его судом, объяснить процедуру рассмотрения ходатайства.

Итак, поскольку лицо в силу своего психического состояния не может самостоятельно осуществить право на защиту, следователь, прокурор, следственный судья, суд при возникновении сомнений во вменяемости лица или в случае установления факта наличия у лица психического заболевания должны обязательно обеспечить участие защитника.

В уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера, кроме обязательного участия защитника, также предусмотрено и обязательное участие законного представителя. Следует отметить, что действующее уголовное процессуальное законодательство Украины четко не определяет, каким же образом законный представитель может представлять психически больного человека, указывая лишь на то, что он пользуется процессуальными правами лица, интересы которого он представляет (ч. 5 ст. 44 УПК Украины). В связи с указанным, среди ученых высказывается мнение о необходимости детальной проработки и надлежащего законодательного закрепления прав и обязанностей указанного участника уголовного судопроизводства [5, с. 14; 9, с. 11-17]. Поддерживая указанную позицию, подчеркнем, что проблема процессуального статуса законного представителя психически больного человека требует детального изучения и решения на уровне закона путем четкого определения его процессуальных прав и обязанностей. Законодательное закрепление статуса законного представителя положительно повлияет на обеспечение прав, свобод и законных интересов лиц, которые в силу психического состояния не могут самостоятельно реализовать свои права.

Следует отметить, что ученые-процессуалисты стран ЕС, в частности Микаэль Мейсман, проводя исследование вопросов защиты справедливого судебного разбирательства обвиняемых с психическими расстройствами в уголовном судопроизводстве, указывают на необходимость присутствия и помощи (назначенного) законного представителя или соответствующего взрослого человека во время каких-либо действий в полицейском участке или во время судебных слушаний [16, с. 21].

При решении проблемных вопросов по исследуемому направлению следует обратить внимание, что согласно положениям ч. 1 ст. 44 УПК Украины законный представитель привлекается в случае, если лицо признано в установленном законом порядке недееспособным или ограниченно дееспособным. При этом не каждый психически больной человек может быть признан недееспособным или ограниченно дееспособным. В таком случае в правоприменитель-

ной практике могут возникнуть расхождения, поскольку на законодательном уровне не предусмотрено обязательное участие законного представителя в каждом уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера. Поэтому считаем необходимым уточнить положения ч. 1 ст. 44 УПК Украины. Введение таких законодательных изменений будет свидетельствовать о том, что участие законного представителя будет обеспечено в каждом уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера и, соответственно, каждому психически больному лицу, в отношении которого осуществляется досудебное расследование или судебное разбирательство. Указанное предложение обусловлено повышенным вниманием к охране прав, свобод и законных интересов лиц, которые по определенным причинам не могут самостоятельно в полной мере реализовать свои права, а, следовательно, и защитить их.

Реализация психически больным лицом права на обжалование в уголовном производстве.

Реализация права на обжалование имеет целью обеспечение исправления вышестоящим судом ошибок и нарушений закона, допущенных при производстве по делу нижестоящим судом, обеспечение прав и охраняемых законом интересов участников судебного процесса, утверждение законности и справедливости судопроизводства. Обеспечение права на апелляционный пересмотр дела и в определенных законом случаях – на кассационное обжалование судебного решения является одним из основных принципов судопроизводства (п. 8 ч. 1 ст. 129 Конституции Украины).

Вопросам обеспечения права на обжалование судебных решений уделено значительное внимание в международных актах. В частности, в ст. 2 Протокола № 7 к Конвенции о защите прав человека и основных свобод закреплено, что каждый, кого суд признал виновным в совершении уголовного правонарушения, имеет право на пересмотр вышестоящей судебной инстанцией признания его виновным или вынесенного ему приговора [8]. Кроме того, в резолюции Генеральной Ассамблеи ООН от 17.12.1991 г. «Защита лиц с психическими заболеваниями и улучшения психиатрической помощи» среди основных прав психически больных лиц предусмотрено право на обжалование в соответствии с процедурами, определенными внутригосударственным законодательством (принцип 21) [6].

Вопрос о возможности обжалования судебных решений о применении принудительных мер медицинского характера психически больным лицом до недавнего времени в национальном законодательстве был регламентирован не должным образом. Поскольку законом не было предоставлено право для таких лиц самостоятельно подать заявление об изменении или прекращении применения судом принудительных мер медицинского характера. По этим вопросам ЕСПЧ в решении «Горшков против Украины» от 8.11.2005 г. отметил, что доступ лица к судье не должен зависеть от доброй воли администрации учреждения, где содержится лицо, а также использоваться по усмотрению руководства медицинского учреждения [11]. Итак, в указанном решении ЕСПЧ подчеркнул, что ключевой гарантией выполнения Конвенции о защите прав человека и основных свобод является то, что лицо, которое принудительно содержится в психиатрическом учреждении, должно иметь право на судебный пересмотр соответствующего решения. Доступ психически больного человека в суд не должен зависеть от разрешения администрации психиатрического учреждения.

Следует отметить, что основываясь на предложениях ученых и практиков, а также учитывая критику международных институтов 14.11.2017 г. путем принятия Закона Украины «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Украины относительно предоставления психиатрической помощи» были осуществлены некоторые законодательные изменения в регулировании данного вопроса. Сегодня согласно требованиям ч. 3 ст. 514 действующего УПК Украины рассмотрение вопроса об изменении или прекращении применения судом принудительных мер медицинского характера может также осуществляться по письменному заявлению лица, к которому применяются принудительные меры медицинского характера. Понятно, что законодатель сделал позитивные шаги на пути приближения УПК Украины к международным правовым стандартам в сфере защиты психически больных лиц. Однако считаем, что такие изменения не в достаточной мере способствуют реализации права на обжалование психически больным лицом. Поскольку указанные нововведения предусмотрели: во-первых, возможность подачи заявления только об изменении или прекращении применения судом принудительных мер медицинского характера, а не о самом факте их применения; и, во-вторых, рассмотрение данного вопроса осуществляется судом, в пределах территориальной юрисдикции которого применяется эта мера или происходит лечение, а не вышестоящим судом.

Следовательно, при системном анализе положений действующего УПК Украины приходим к выводу о невозможности психически больным лицом самостоятельно реализовывать право на обжалование судебного решения в вышестоящую судебную инстанцию. Ведь, согласно п. 5 ч. 1 ст. 393 УПК Украины правом апелляционного обжалования наделены законный представитель и защитник лица, в отношении которого решался вопрос о применении принудительных мер медицинского характера и лишено само лицо, в отношении которого применены эти меры. Аналогичные положения предусмотрены в случае подачи кассационной жалобы (п. 5 ч. 1 ст. 425 УПК Украины). Прописав эти положения, законодатель фактически отстранил лицо, в отношении которого применены принудительные меры медицинского характера из числа лиц, имеющих право обжаловать судебные решения.

С учетом изложенного считаем, что этот пробел должен быть устранен. В УПК Украины необходимо предусмотреть право лица, в отношении которого решался вопрос о применении принудительных мер медицинского характера, на апелляционное и кассационное обжалование решений суда. Поэтому предлагаем п. 5 ч. 1 ст. 393, а также п. 5 ч. 1 ст. 425 УПК Украины изложить в такой редакции: «5) лицо, в отношении которого решался вопрос о применении принудительных мер медицинского характера, его защитник и законный представитель».

Выводы. Исследование объема прав психически больного человека в уголовном производстве позволяет сделать вывод, что указанное лицо обладает такими же правами, как и подозреваемый, обвиняемый. Определить на законодательном уровне конкретный перечень прав указанного участника уголовного производства не представляется возможным. Объем прав такого лица определяется характером расстройства психической деятельности лица или психического заболевания с учетом обстоятельств конкретного уголовного производства. Если ввиду расстройства психической дея-

тельности или психического заболевания человек не может самостоятельно реализовать свои конституционные и процессуальные права, то он осуществляет их в уголовном производстве через законного представителя и защитника.

Сегодня существует проблема законодательного закрепления процессуального статуса законного представителя в уголовном производстве по применению принудительных мер медицинского характера. Поэтому считаем, что в УПК Украины необходимо определить права и обязанности законного представителя как одного из основных субъектов, представляющего интересы психически больного человека в уголовном производстве.

Необходимость применения в ходе уголовного производства практики ЕСПЧ, и в частности его выводов, содержащихся в решении по делу «Горшков против Украины», свидетельствует о потребности пересмотра национальных законодательных положений о возможности апелляционного и кассационного обжалования психически больным лицом применения принудительных мер медицинского характера. На основании исследования предложено внести изменения в действующий УПК Украины и предоставить право на обжалование судебных решений психически больным лицам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буфетова М. Ш. Производство о применении принудительных мер медицинского характера: дисс. ... канд. юрид. наук : 12.00.09. Иркутск, 2005. 194 с.
2. Дело «Ворва против Польши» (Заявление № 26624/95): Решение Европейского суда по правам человека от 27.11.2003 г. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-61478>.
3. Дело «Ботка и Пая против Австрии» (Заявление № 15882/89): Решение Европейского суда по правам человека от 29.03.1993. URL: <http://hudoc.echr.coe.int/eng?i=001-15164>.
4. Єдиний звіт про кримінальні правопорушення за 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 роки. Розділ 1. Сайт «Генеральна прокуратура України». URL: <https://www.gp.gov.ua/ua/statinfo.html>.
5. Пожар В. Г. Інститут представництва в кримінальному судочинстві: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.09. Одеса, 2010. 22 с.
6. Принципи захисту психічно хворих осіб та поліпшення психіатричної допомоги: резолюція Генеральної Асамблеї ООН від 17.12.1991 № 46/119. URL: <http://www.studfiles.ru/view/5535819/page:112/>.
7. Про практику застосування судами примусових заходів медичного характеру та примусового лікування: Постанова Пленуму Верховного Суду України від 03.06.2005 р. №7. База даних «Законодавство України». Верховна Рада України. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/v0007700-05>.
8. Протокол № 7 до Конвенції про захист прав людини і основоположних свобод: Міжнародний документ від 22.11.1984. База даних «Законодавство України» / Верховна Рада України. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_804.
9. Самолук В. В. Законне представництво у кримінальному процесі України: автореф. дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.09. Київ, 2005. 20 с.
10. Справа «Анатолій Руденко проти України» (Заява № 50264/08): Рішення Європейського суду з прав людини по справі від 17.04.2014. База даних «Законодавство України». Верховна Рада України. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_a10.

11. Справа «Горшков проти України» (Заява № 67531/01): Рішення Європейського суду з прав людини по справі від 08.11.2005. База даних «Законодавство України». Верховна Рада України. URL: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/974_090.
12. Ухвала Апеляційного суду Черкаської області від 13.08.2013 року по справі № 11-сс/793/299/1. База даних «Єдиний державний реєстр судових рішень». URL: <http://www.reyestr.court.gov.ua/>.
13. Шаренко С. Л. Кримінально-процесуальні проблеми застосування примусових заходів медичного характеру: монографія. Харків: Право, 2002. 208 с.
14. A guide to mental illness and the criminal justice system. National Alliance on Mental Illness Department of Policy and Legal Affairs. URL: http://www.pacenterofexcellence.pitt.edu/documents/Guide_to_Mental_Illness_and_the_Criminal_Justice_System_NAMI.pdf.
15. M Swanepoel. Legal aspects with regard to mentally ill offenders in South Africa. Publication of North-West University (Potchefstroom Campus). Potchefstroom Electronic Law Journal. 2015, vol. 1 n.1 3238-3258.
16. Michaël Meysman. Protecting the fair trial rights of mentally disordered defendants in criminal proceedings: exploring the need for further EU action. International Journal of Law Psychiatry. July-August 2015, 41 67-75. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/55704932.pdf>.
17. When a person suffering from a mental disorder commits an offence. Justice and Mental Health in Quebec. Affiliated with McGill University. A WHO/PAHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health. URL: <http://www.douglas.qc.ca/info/committing-an-offence>.
18. Yuval Melamed. Mentally ill persons who commit crimes: punishment or treatment? Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law. March 2010, 38 (1) 100-103. URL: <http://jaapl.org/content/38/1/100>.

SUMMARY

PROBLEMS OF ENSURING AND IMPLEMENTING THE RIGHTS OF MENTALLY DISTURBED PEOPLE WITHIN CRIMINAL PROCEEDINGS OF UKRAINE

¹Yukhno A., ¹Hlobenko H., ¹Fomina T., ²Denysova A., ²Rudoi K.

¹Kharkiv National University of Internal Affairs; ²Odessa State University of Internal Affairs, Ukraine

The objective of this article is to determine the scope of the rights of mentally disturbed people while carrying out criminal proceedings.

To achieve this objective, the authors have formulated the methodological complex, which included both general scientific methods and special methods of cognition. The scope of the rights of a mentally disturbed person in criminal proceedings has been determined with the help of the method of legal analysis. The statistical method was used to study the dynamics in the processes related to the investigation and submission to the court of criminal proceedings with a petition for the application of compulsory medical measures. The comparative and legal method made it possible to compare the norms of national legislation with the cases of the European Court of Human Rights on the possibility of appeal and cassation appeal of the application of compulsory medical measures.

The conducted study led to the conclusion that mentally disturbed people are a special category of participants in criminal proceedings in Ukraine. These persons have the same rights as a suspect, accused and, in certain cases defined by the law exercise them through a legal representative, a defense attorney. Since the status of a legal representative is not legally defined in national legislation, the authors have offered to establish the rights and obligations of a legal representative as the main subject representing the rights and interests of a mentally disturbed person in the Criminal Procedural Code of Ukraine.

The need to apply the practice of the European Court of Human Rights in Ukraine during criminal proceedings demonstrates the advisability of revising national legal provisions on the possibility of appealing and cassational appealing of compulsory medical measures by mentally disturbed people.

Keywords: mentally disturbed people, compulsory medical measures, criminal proceedings, human rights, defense attorney, legal representative, appeal hearing, cassation appeal, cases of the European Court of Human Rights.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И РЕАЛИЗАЦИИ ПРАВ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫХ ЛИЦ В УГОЛОВНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ УКРАИНЫ

¹Юхно А.А., ¹Глобенко Г.И., ¹Фомина Т.Г.,
²Денисова А.В., ²Рудой Е.Н.

¹Харьковский национальный университет внутренних дел;
²Одесский государственный университет внутренних дел, Украина

Целью исследования явилось определение объема прав психически больных лиц при осуществлении уголовного судопроизводства.

Методологический комплекс включал как общенаучные, так и специальные методы познания. С помощью метода юридического анализа определен объем прав психически больного человека в уголовном производстве. Статистический метод использовался для исследования динамики в процессах, связанных с расследованием и направлением в суд уголовных производств с ходатайством о применении принудительных мер медицинского характера. Сравнительно-правовой метод позволил сопоставить нормы национального законодательства с практикой Европейского суда по правам человека о возможности апелляции и кассационного обжалования применения принудительных мер медицинского характера.

Проведенное исследование позволяет заключить, что психически больные лица являются особой категорией участников уголовного производства в Украине, обладают такими же правами, что и подозреваемый, обвиняемый и, в определенных законом случаях, осуществляет их через законного представителя, защитника. Поскольку в национальном законодательстве статус законного представителя нормативно не определен, предложено закрепить в уголовно-процессуальном кодексе Украины права и обязанности законного представителя как основного субъекта, представляющего права и интересы психически больного человека.

Необходимость применения в ходе уголовного производства практики Европейского суда по правам человека в Украине диктует целесообразность пересмотра националь-

ных законодательных положений о возможности апелляционного и кассационного обжалования психически больными лицами принудительных мер медицинского характера.

რეზიუმე

ფსიქიურად დაავადებული პირების უფლებების უზრუნველყოფისა და რეალიზაციის პრობლემები უკრაინის სისხლის სამართლის წარმოებაში

¹ა. იუხნო, ¹გ. გლობენკო, ¹ტ. ფომინა, ²ა. დენისოვა, ²ე. რულო

¹ხარკოვის ეროვნული შინაგან საქმეთა უნივერსიტეტი; ²ოდესის სახელმწიფო შინაგან საქმეთა უნივერსიტეტი, უკრაინა

მოცემული სტატიის მიზანს წარმოადგენს ფსიქიურად დაავადებული ადამიანების უფლებების განსაზღვრა სისხლის სამართლის წარმოების დროს. დასახული მიზნის მისაღწევად შემუშავდა მეთოდოლოგიური კომპლექსი, რომელიც მოიცავს როგორც ზოგად მეცნიერულ მეთოდებს, ასევე გაცნობიერების სპეციალურ მეთოდებს.

იურიდიული ანალიზის მეთოდის გამოყენებით განისაზღვრა ფსიქიურად დაავადებული პირის უფლებები სისხლის სამართლის საქმის წარმოების დროს. სტატისტიკური მეთოდი გამოიყენებული იყო პროცესებში დინამიკის გამოკვლევისათვის, რომელიც უკავშირდებოდა სისხლის სამართლის წარმოებაში

სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების გამოყენებაზე უზამდგომლობას. შედარებითი სამართლებრივი მეთოდით ერთმანეთს შედარდა ეროვნული კანონმდებლობის ნორმები ადამიანის უფლებების შესახებ ევროპული სასამართლოს პრაქტიკას სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების სააპელაციო და კასაციური გასაჩივრების შესაძლებლობის საკითხზე.

კვლევის შედეგად გამოტანილია დასკვნა, რომ ფსიქიურად დაავადებული ადამიანები უკრაინაში სისხლის სამართალწარმოების მონაწილეთა განსაკუთრებულ კატეგორიას განეკუთვნებიან. ამ პირებს აქვთ ისეთივე უფლებები, როგორც ეჭვმიტანილს, ბრალდებულს, რომლებიც კანონით განსაზღვრულ შემთხვევებში ხორციელდება კანონიერი წარმომადგენლის, დამცველის მიერ. რადგან ეროვნულ კანონმდებლობაში ნორმატიულად არ არის განსაზღვრული კანონიერი წარმომადგენლის სტატუსი, შეთავაზებულია უკრაინის სისხლის სამართლის კოდექსში შევიდეს კანონიერი წარმომადგენლის, როგორც ძირითადი სუბიექტის უფლებები და ვალდებულებები, რომელიც დაიცავს ფსიქიურად დაავადებული ადამიანის უფლებებსა და ინტერესებს.

უკრაინაში სისხლის სამართლის წარმოებაში ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკის გამოყენების აუცილებლობა ადასტურებს ეროვნული კანონმდებლობის გადახედვის მიზანშეწონილობას, სამედიცინო ხასიათის იძულებითი ღონისძიებების სააპელაციო და კასაციური გასაჩივრების შესაძლებლობის დაშვების საკითხზე.

TOBACCO SMOKING AMONG TEENAGE GIRLS AS A MEDICAL PROBLEM IN MODERN UKRAINE

Belyaev S., Belyaeva I., Nazarenko L., Gorbach T., Fedota A.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Genetics, Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine; Kharkiv National Medical University, Department of Biochemistry; Kharkiv National University. V.N. Karazina, Department of Obstetrics and Gynecology, Ukraine

The medico-social significance of any phenomenon or pathological condition is determined, primarily by the prevalence in population groups and its influence on the main indicators, on which the parameters of mortality, health, quality of life depend on. There is a well-known negative influence of tobacco smoking, including passive (inhalation of tobacco smoke) on human reproductive health: oogenesis, spermatogenesis, ability to conception and pregnancy.

The beginning of the 21st century is characterized by the spread of the habit of smoking among the youth of Ukraine, while in the developed countries of Western Europe and North America the prestige of a healthy lifestyle is strengthened. Of particular note is the spread of this pernicious among adolescents. According to the European Regional Bureau of the World Health Organization, 57.2% of young Ukrainians aged 13 to 15 years are exposed to tobacco combustion products in public places and 22.2% due to the tobacco use of relatives living with them [2]. It is well-known that toxic products are formed during the process of smoking and not only in the smoker's body, but

also in the environment, can have a negative effect on the men and women's reproductive system. It has been proved that the effect of tobacco combustion products on a placenta and fetus is associated with a risk not only in the gestation period, but also in cases where the expectant mother stopped smoking before pregnancy [1,11,12]. Based on this, the problem of smoking of future mothers, - adolescent girls, attracts special attention of researchers and the medical community.

The motivation of such behavior is created by the environment, therefore, in order to successfully combat smoking, it is necessary to understand the medical and social characteristics of this environment. Traditionally, for this purpose, sociological research based on questionnaires is used [5,6]. However, it should be recognized that the effectiveness of this method is very conditional, since the expected result is insincerity, withholding objective information in questionnaires, even by adult women.

Objective of the work - on the basis of objective tests, to clarify the true prevalence and medico-social aspects of smoking adolescent girls in the regional center of the east of Ukraine.

Material and methods. An anonymous survey of 60 students of 10-11 grades of secondary schools of the city of Kharkov at the age of 14-16 years, selected by the method of continuous sampling. The questionnaire included 49 self-assessment questions spread out in 6 blocks: "About my family and myself", "My health and I", "Alcohol and I", "My attitude to smoking", "And finally, a little about school life ". Each questionnaire contained a special code allowing to compare its data with the results of an objective study of nicotine markers in biological liquids.

For objectivizing contact with tobacco combustion products, a questionnaire was supplemented by a quantitative determination of the concentration of thiocyanide ions (syn. Thiocyanate, thiocyanides, rodanides) in the urine of respondents. Thiocyanides are products of hydrocyanic acid (HCN), contained in tobacco smoke, that is, rhodanides of biological fluids (urine, saliva, blood) are products of cyanide neutralization. It has been established that a large number of rhodanides is produced in the smokers body, since the activation of the trigger enzyme rhodanase is an adaptive response. Taking into account that rhodanides are stable metabolites with a half-life of about 2 weeks, their intensity in biological fluids can determine the intensity of both active and passive smoking [8,10].

The author's modified method of determining thiocyanide ions in urine has been used [4]. Rodanide content was determined using a calibration chart based on an analysis of standard solutions of potassium thiocyanide. Urinary thiocyanate content up to 3 mg / l was considered background (negative), 3-4 mg / l was borderline, and more than 4mg / l was a positive result, figures over 7 ml / l were considered as characteristics of a significant concentration of tobacco combustion products which "inveterate" smokers usually have.

Statistical analysis to estimate the frequencies of the analyzed parameters was performed using the Fisher angular transform.

Results and their discussion. Determining the concentration of thiocyanide ions in the urine of the surveyed showed that 21 people out of 60 (35%) have direct contact with the combustion products of tobacco: 18 surveyed have the level of thiocyanaturia in the range of 4.13-6.03 mg / l, and three girls have got the figures that reached 8.05-9.01 mg / l, which indicates a clear abuse of smoking. It is noteworthy that all three deny the fact of their own smoking and smoking of relatives living with them in their questionnaires. 12 of the remaining 18 confirmed the presence of a harmful habit during the survey, another 4 indicated that they live in families with intensively smoking parents (father), the rest deny both their own smoking and smoking of their parents. Thus, making allowance for the possible passive consumption of tobacco combustion products by four respondents who live in families with smoking parents, it can be concluded that 17 out of 60 (28.3%) adolescent girls are active smokers, and 12 out of 17 (71%) give true information about their habits in the questionnaires.

All girls (21 people) with a concentration of thiocyanide ions in the urine of more than 4 mg/l made up the group "T" ("tobacco", i.e. the inhaled products of tobacco combustion). 30 people have the level of thiocyanaturia within 0.68-2.89 mg/l, which indicates the absence of contact with tobacco smoke, at least for the last 10 days (group "K" - control). Nevertheless, three respondents indicated in the questionnaires that they had been regular smokers for 1-3 years.

The remaining 9 surveyed had a "borderline" concentration of thiocyanide ions in the urine within 3.05-3.47 mg/l, and according to the survey results, none of the girls uses any tobacco

products, which made it possible to classify these patients as non-smokers ("N"). Thus, 39 people out of 60 (65%) do not smoke and do not have contact with tobacco smoke neither in the family nor at school.

Obviously, the data obtained using objective methods of identifying the combustion products of tobacco in the body, gives twice the large number of active smoking among adolescent girls in the mega polis of Ukraine (28.3%) compared with the results based solely on a survey (14.4%) [6]. According to foreign researchers, the proportion of adolescent girls who smoke is very variable and amounts to 14.3% in Germany, 17.5% in the Russian Federation, 29% in Canada [7,9,13].

The factors influencing the formation of a model of behavior of adolescent girls were analyzed, including: living conditions, composition and level of the family status, parents' occupation, degree of trust in the family relations, and the presence of uncontrolled "pocket money". It turned out that high and very high incomes in the family are a risk factor for bad habits among girls living in such families. So, without exception, the girls of the "T" group live in private houses or isolated apartments, 43% of the interviewed assesses their family's well-being as "high" and "very high", 29% does not walk and do not use city transport, but are delivered to school or home only by cars. It is not surprising that 57% of respondents in this group have a lot and quite a lot of "pocket money" ("I buy, everything I want, including jewellery, things, expensive gadgets" or "if there is not enough money for expensive things at once, you can still save quickly enough if you want "). At the same time, the same number of respondents (57%) noted a high level of confidentiality in their family relations, in particular, with their parents.

In the group of non-smokers, the analyzed indicators have significant and reliable differences: 38% of respondents live with their families in a dormitory, a communal or rented apartment ($p < 0.001$ compared with group "T"), their family's well-being is estimated as "high" or "very high" 23% of respondents, and only 8% ($p < 0.05$ compared with group "T") use their parent's car. Only 31 respondents have "a lot" or "quite a lot" of "pocket" money ($p < 0.05$ compared with group "T"), while only 38 point out a high level of confidence in relations with their parents.

This suggests that the high welfare of the family entails a large amount of uncontrolled pocket money for a child, and is also an essential prerequisite for the development of his bad habits. On the contrary, in families with low and medium incomes, against the background of tight financial control including "pocket" money, the appearance of bad habits among teenage girls is less likely.

We have not found significant differences in the composition of the family and the type of activity of the girls' parents of both compared groups, as well as the reliable relationship between smoking and drinking alcohol by their parents and their addiction to their bad habits. So, in the group "T" parents smoke and consume beverages (at least once in 2 weeks) in 19 and 29% of families, respectively, and in group "K" - in 13 and 54%. Nevertheless, the availability and lack of control of adolescents' money not only justifies smoking, but also drinking alcohol: 43% of girls-smokers vs. 15% of non-smokers ($p < 0.05$) systematically use alcohol (as a rule, wine, carbonated alcoholic beverages, cocktails, less often - brandy). It is noteworthy that in the overwhelming majority of cases, parents are aware that their child is drinking alcohol, but are not able to take effective countermeasures. As for smoking, the maximum that should be expected from parents in the event of the discovery of this bad habit of their daughter, in the opinion of the latter, is "explanatory conversation".

According to the survey, the state of health is not significantly different between groups: 29% of smokers and 38% of non-smokers suffer from chronic diseases. This fact is quite logical to explain the small experience of the use of tobacco products by girls-smokers, and consequently, the lack of time for the development of diseases which are connected with this habit. Perhaps a lower health index among girls of the "S" group plays a deterrent role in the desire to become active smokers.

Analyzing the smoking of adolescent girls as a phenomenon, it was found that 100% of smokers consume both filter cigarettes and hookah. It is obvious that the harmfulness of the latter is clearly underestimated by young people, who consider hookah as a "safe alternative" to classical smoking. Half of the respondents prefers "light" and "lightweight" filter cigarettes, the rest prefers "standard" tobacco products, smoking on the average of 10-20 cigarettes per week. Answering the question "Why do you smoke?", 3/4 of girls consider smoking as a means of relieving stress, and the same amount of girls gets pleasure from this process. All, without exception, smokers are given an example by friends and acquaintances, which greatly increases the degree of their relatives' influence. A huge role in the development of smoking habit is played by the presence of uncontrolled "pocket" money: all, without exception, girls-smokers buy cigarettes on their own, for "their own" means, although 25% of them do not refuse to smoke if someone treats them with a cigarette. The close proximity of retail outlets selling tobacco products to minors to a school, combined with the lack of control by teachers during a break, according to the girls, also plays a provocative role in the development of addiction.

All, without exception, smokers are aware of the dangers of smoking for their health, but have not thought about the negative impact of tobacco combustion products on the fetus, even in case of abandoning the bad habit before pregnancy. It is ironic that the overwhelming majority of girls-smokers (75%) does not see any positive aspects of smoking.

Despite of the fact that this study is devoted to the problem of smoking of future mothers, adolescent girls, in our opinion, answers to the questions of the block "And finally, a little about school life." are interesting and deserve attention.

None of the girls surveyed supports wearing school uniform. However, 75% believes that certain restrictions in clothing should still be and only 1/4 of the respondents are sure that there should be no restrictions in clothing. 35% of respondents are confident that mobile phones significantly harm learning and see the need to take them out, at least during the lessons. The conditions and work of the school canteen deserves a special attention: 85% of the respondents do not have the opportunity to eat food properly only due to the delays at the lessons after the start of the break, but also due to poor organization of the canteen staff, lack of order, small assortment, lack of hot dishes and extremely poor quality of them.

Conclusions. Tobacco smoking of 14–16-year-old school-girls, residents of the regional center of Ukraine, is a very common phenomenon: 35% systematically has direct contact with tobacco smoke, 28.3% is active smokers. The overwhelming majority of smokers (71%) frankly confirms the presence of a bad habit during questioning, and, some of the girls are prone to aggravations, i.e. exaggeration of the fact of their own smoking.

The high financial condition of the family and, as a result, the presence of sufficiently large amounts of "pocket" money among adolescent girls, combined with the lack of control over this money against the background of trusting relationships in the family, can be a real foundation for the emergence and fur-

ther rooting of the smoking habit. This is facilitated by communication with friends, smokers and the availability of tobacco products in retail outlets near the school, with complete lack of control by the schoolgirls' teachers during the breaks between classes.

There is a lack of awareness of adolescent girls about the long-term effects of smoking on the development of the fetus and the functioning of the placenta complex in the future, even if you do not have direct contact with tobacco smoke during pregnancy. The delusion that there is no harm for health when smoking hookah as an alternative to regular smoking is widespread among young people.

There is a great concern about the adolescents' delusion, allegedly, of lesser danger when using the so-called "light" and "lightened" cigarettes, which, in its turn, is reinforced by the design of cigarette packs and the advertising of tobacco products. Unfortunately, the use of "light" cigarettes does not reduce their harmful effects on the future mother's health: all cigarettes of different varieties contain one type of tobacco and differ only in the number of holes in the filter through which air is supplied, which allows to reduce the concentration of tar and nicotine a little. The idea of light cigarettes is nothing more than a marketing ploy, therefore, according to the WHO Framework Convention, it is forbidden to use the above inscriptions due to the fact that they misinform consumers [3].

REFERENCES

1. Беляев С.Г., Губина-Вакулик Г.И. Морфофункциональные особенности матки крыс-родильниц при экспериментальном моделировании табакокурения в семье. В: Бабанин АА, главный редактор. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. Симферополь: КГМУ; 2009;145(Ч 3), с. 16-9.
2. Всемирная организация здравоохранения. Пассивное курение (в возрасте 13-15 лет) [Интернет]. [цитировано 2018 Сент 15]. Доступно: <https://gateway.euro.who.int/ru>
3. Всемирная организация здравоохранения. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе про-тив табака: обновленная перепечатка 2003 г., 2004 г., 2005 г. [Интернет]. [цитировано 2018 Сент 08]. Доступно: <http://apps.who.int/iris/bitstream>
4. Горбач ТВ, Біляев СГ, винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, заявник та патентовласник. Спосіб контролю за інтенсивністю тютюнопаління Па-тент України № 35188. 2008 Вер 10.
5. Латіна ГО, Заїкіна ГЛ, Завадська ММ. Проблема тютюнопаління серед сучасних підлітків // Вісн. проблем біології і медицини. 2014;(3):193-6.
6. Польша НС, Бердник ОВ, Добрянська ОВ, Станкевич ТВ, Савон ЛВ. Поширеність тютюнопаління серед підлітків України (за результатами глобального опитування підлітків 2011 р.) // Довкілля та здоров'я. 2013;66(3):57-61.
7. Сахарова ГМ, Антонов НС, Салагай ОО, Донитова ВВ. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13-15 лет в Российской Федерации: сравне-ние тенденций в 2004 и 2015 гг. // Пульмонология. 2017;27(2):179-86.
8. Baldawa PS, Kulkarni VV, Koshy AV, Shaikh SS, Varu R, Srivastava G. Levels of salivary thiocyanate and its relation with occurrence of micronuclei using exfoliative cytology in smokers and nonsmokers // Indian J Dent Res. 2016 Nov-Dec;27(6):568-573.

9. Cui Y, Forget EL, Zhu Y, Torabi M, Oguzoglu U. The effects of cigarette price and the amount of pocket money on youth smoking initiation and intensity in Canada // *Can J Public Health*. 2018 Aug 30. doi: 10.17269/s41997-018-0123-9.
10. Jain RB. Trends and variability in the levels of urinary thiocyanate, perchlorate, and nitrate by age, gender, race/ethnicity, smoking status, and exposure to environmental tobacco smoke over 2005-2012 // *Sci Total Environ*. 2016 Jul 1;557-558:221-30.
11. Kareli D, Pouliliou S, Nikas I, Psillaki A, Karelis A, Nikolettos N, et al. Effect of maternal smoking during pregnancy on fetus: a cytogenetic perspective // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Jan;27(2):127-31.
12. Noda T. Effects of tobacco smoke on fetus and children // *Nihon Rinsho*. 2013 Mar;71(3):454-8.
13. Scholz M, Kaltenbach M. Cigarette, alcohol and drug use in 12 to 13-year-old adolescents--an anonymous survey of 2,979 students // *Gesundheitswesen*. 1995 Jun;57(6):339-44.

SUMMARY

TOBACCO SMOKING AMONG TEENAGE GIRLS AS A MEDICAL PROBLEM IN MODERN UKRAINE

Belyaev S., Belyaeva I., Nazarenko L., Gorbach T., Fedota A.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Genetics, Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine; Kharkiv National Medical University, Department of Biochemistry; Kharkiv National University. V.N. Karazina, Department of Obstetrics and Gynecology, Ukraine

Purpose of the study - based on objective tests, to clarify the true prevalence and medical and social aspects of tobacco smoking of adolescent girls in the regional center of the east of Ukraine.

Anonymous survey of 60 students of 10-11 grades of a secondary school of Kharkov at the age of 14-16 years was conducted. To objectivize the contact with the combustion products of tobacco, the survey was supplemented with a quantitative determination of the concentration of thiocyanide ions in the urine of the respondents. The content of the latter in the urine to 3 mg/l was considered as background (negative), 3-4 mg/l as borderline, and more than 4 mg/l as a positive result.

Determining the concentration of thiocyanide ions in the urine of the surveyed showed that 21 people out of 60 (35%) have direct contact with the combustion products of tobacco (thiocyanaturia within 4.13-9.01 mg/l); 17 out of 60 (28.3%) adolescent girls are active smokers, and 12 out of 17 give true information about their habit in questionnaires. The control group consisted of 39 people with a thiocyanaturia level of 0.68-3.47 mg/l, which indicates the absence of contact with tobacco smoke.

Among the factors that influence the formation of the behavior of adolescent girls, the highest importance is the high welfare of the family, which entails the presence of a large amount of uncontrolled "pocket" money from a child, which is legalized not only by tobacco smoking, but also by the use of alcoholic beverages: smokers vs. 15% non-smokers ($p < 0.05$) systematically use alcohol. All, without exception, smokers are exemplified by friends and acquaintances, which greatly exceeds the degree of influence of relatives. A provocative role is also played by the proximity of retail outlets selling small tobacco products to the school, combined with the lack of the teacher's control.

35% of school girls between the ages of 14 and 16 years systematically have direct contact with tobacco smoke, 28.3%

are active smokers. The presence of sufficiently large amounts of uncontrolled «pocket» money can be the foundation for the emergence and further reproach of the smoking habit. This is facilitated by communication with friends, smokers and the availability of tobacco products in retail outlets near the school.

Keywords: Tobacco smoking, thiocyanate, adolescent girls.

РЕЗЮМЕ

ТАБАКОКУРЕНИЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ УКРАИНЫ

Беляев С. Г., Беляева И.С., Назаренко Л.Г., Горбач Т.В., Федота А.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода; Харьковский национальный медицинский университет, кафедра биохимии; Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, кафедра акушерства и гинекологии, Украина

Цель исследования - на основании объективных тестов, уточнить истинную распространённость и медико-социальные аспекты табакокурения девочек-подростков в областном центре востока Украины.

Проведено анонимное анкетирование 60 учениц 10–11 классов общеобразовательной средней школы г. Харькова в возрасте 14–16 лет. Для объективизации контакта с продуктами сгорания табака анкетирование было дополнено количественным определением концентрации тиоцианидных ионов в моче опрошенных. Содержание которых в моче до 3 мг/л считали фоновым (отрицательным), 3–4 мг/л – пограничным, а более 4 мг/л – положительным результатом.

Определение концентрации тиоцианидных ионов в моче обследуемых показало, что 21 (35%) из 60 учениц имеет непосредственный контакт с продуктами сгорания табака (тиоцианатурия в пределах 4,13–9,01 мг/л); 17 (28,3%) девочек-подростков являются активными курильщицами, причём 12 (71%) из 17 предоставляют правдивую информацию о своей привычке в анкетах. Контрольную группу составили 39 учениц с уровнем тиоцианатурии 0,68–3,47 мг/л, что свидетельствует об отсутствии контакта с табачным дымом.

Среди факторов, оказывающих влияние на формирование модели поведения девочек-подростков, наибольшее значение имеет высокое благосостояние семьи, влекущее за собой наличие большого количества бесконтрольных «карманных» денег у детей, что провоцирует не только табакокурение, но и употребление алкогольных напитков: 43% девочек-курильщиц против 15% некурящих ($p < 0,05$) систематически употребляют алкоголь. Всем, без исключения, курильщицам пример подают друзья и знакомые, что значительно превышает степень влияния родственников. Провоцирующую роль играет также близость к школе торговых точек, продающих табачную продукцию несовершеннолетним, отсутствие контроля со стороны преподавателей.

35% девочек-школьниц в возрасте 14-16 лет систематически имеют непосредственный контакт с табачным дымом, 28,3% являются активными курильщицами. Наличие достаточно больших сумм бесконтрольных «карманных» денег может стать фундаментом для возникновения и дальнейше-

го укоренения привычки табакокурения. Этому способствует общение с друзьями-курильщиками и доступность табачной продукции в торговых точках неподалёку от школы.

რეზიუმე

თამბაქოს მოხმარება მოზარდი გოგონების მიერ, როგორც სამედიცინო-სოციალური პრობლემა თანამედროვე უკრაინაში

ს. ბელიაევი, ი. ბელიაევა, ლ. ნაზარენკო, ტ. ვორბანი,
ა. ფელტა

ხარკოვის დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, გენეტიკის, მეანობის, გინეკოლოგიისა და ნაყოფის მედიცინის კათედრა; ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბიოქიმიის კათედრა; ხარკოვის ვ. კარაზინის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, მეანობისა და გინეკოლოგიის კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა მოზარდი გოგონების მიერ თამბაქოს მოხმარების რეალური გავრცელების და სამედიცინო-სოციალური ასპექტების დადგენა ობიექტური ტესტების საფუძველზე აღმოსავლეთ უკრაინის საოლქო ცენტრში.

ნატარდა ხარკოვის ზოგადსაგანმანათლებლო საშუალო სკოლის 10-11 კლასების მოსწავლე 14-16 წლის გოგონების ანონიმური ანკეტირება. თამბაქოს წვის პროდუქტებთან კონტაქტის ობიექტივიზების მიზნით ანკეტირებას დაემატა თიოციანიდური იონების რაოდენობრივი განსაზღვრა გამოკითხულთა შარდში. ფონურად ითვლებოდა მისი მაჩვენებელი: 3 მგ/ლ-მდე - უარყოფითი, 3-4 მგ/ლ ითვლებოდა მოსაზღვრედ, 4 მგ/ლ-ზე მეტი - დადებითად.

გამოკითხულთა შარდში თიოციანიდური იონების რაოდენობრივმა განსაზღვრამ აჩვენა, რომ 60-დან 21 (35%) გოგონას უშუალო კონტაქტი აქვს თამბაქოს წვის პროდუქტებთან (თიოციანიდურია - 4,13-9,01მგ/ლ-ის ფარგლებში); 17 (28,3%) მოზარდი - აქტიური მწვეველია, მათგან 12 (71%) ანკეტაში იძლევა მართალ ინფორმაციას მისი ჩვევის შესახებ. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 39 გოგონამ თიოციანიდურიის დონით 0,68-3,47 მგ/ლ, რაც მიუთითებს კონტაქტის არარსებობაზე თამბაქოს კვამლთან.

მოზარდი გოგონების ქცევის ფორმირების მოდელზე მოქმედ ფაქტორთა შორის ყველაზე დიდი მნიშვნელობა აქვს ოჯახის მაღალ კეთილდღეობას, რასაც მოსდევს ბავშვის დიდი რაოდენობის უკონტროლო "ჯიბის ფულის" არსებობა, რაც აპროვოცირებს არა მარტო თამბაქოს, არამედ ალკოჰოლური სასმელების მოხმარებას: მწვევლი მოზარდი გოგონების 43% (არამწვევლებისა კი - 15%, p<0,05) სისტემატურად მოიხმარს ალკოჰოლს. ყველა მწვევლისათვის, გამონაკლისის გარეშე, მაგალითის მიმცემი მეგობრები და ნაცნობებია, რაც მნიშვნელოვნად აღემატება ნათესავის გავლენის ხარისხს. მაპროვოცირებელ როლს, ასევე, ასრულებს სკოლებთან იმ სავაჭრო ობიექტების არსებობა, სადაც არასრულწლოვანებზე თამბაქოს ჰყიდებიან, მით უფრო - მასწავლებელთა მხრიდან კონტროლის არარსებობის პირობებში.

14-16 წლის ასაკის მოზარდი გოგონების 35%-ს სისტემატური კონტაქტი აქვს თამბაქოს კვამლთან, 28,3% აქტიური მწვეველია. დიდი რაოდენობით უკონტროლო "ჯიბის ფულის" არსებობა თამბაქოს მოწვევის ჩვევის აღმოცენებისა და დანქარების საფუძველს წარმოადგენს. ამას ხელს უწყობს თამბაქოს მოხმარებელ მეგობრებთან ურთიერთობა და თამბაქოს პროდუქციის შექენაზე ხელმისაწვდომობა სკოლასთან ახლოს მყოფ სავაჭრო ობიექტებში.

DUCTULAR REACTION AT THE EARLY AND LATE STAGES OF BILIARY OBSTRUCTION: IS THE MECHANISM THE SAME?

¹Azmaiparashvili E., ¹Bebiashvili I., ¹Karumidze N., ^{1,2}Tsomaia K., ^{1,2}Kordzaia D.

¹Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine, ²Al. Natishvili Institute of Morphology, Georgia

Ductular reaction (DR) is the histologic phenomenon expressed by an increased number of ductular profiles (DPs) on the liver slices in different pathological conditions. Attention to the research of the essence of DR is stipulated by its potential role in regeneration and carcinogenesis [16,25,9,21,23,24,20] also its easy reproducibility in the rodent models [8,19,22,26].

Three main types of DR are identified: 1. "Typical" (bile duct proliferation); 2. "Atypical" (ductular metaplasia of hepatocytes: trans-differentiation into biliary epithelial cells); 3. "Stem cells proliferation" (oval cells proliferation) [5] The 1st type of DR classically develops in biliary obstruction [18], while the 2nd and 3rd types of DR features different liver pathologies

caused by acute and/or chronic intoxication (acute and chronic hepatotoxic insults or in cholangiopathies characterized by cholestatic condition [22].

It was established that common bile duct occlusion (CBDO) derived typical DR is based on the proliferation of the existed ductular epitheliocytes accompanied by the proliferation of biliary ductules [22,26]. This process in the rodents is developed from 2nd/3rd days and is sharply expressed on 2nd/3rd weeks after biliary obstruction. The cells covering the small bile ducts (<15 μm) undergo the marked proliferation from 2nd-3rd days which reaches its peak on 5th- 6th days after CBDO. This proliferation is accompanied by prolongation and/or sprouting of bile ducts [1].

However, we have shown that the increase in number DPs can be revealed already at 6-24 hours after CBDO, significantly earlier before the cholangiocytes begin to proliferate. These suddenly appeared DPs may be found in portal/periportal areas, intralobularly and even in the areas adjusted to hepatic vein tributaries of different calibers. Thus, the early DR revealed on the 1st-2nd days after CBDO could not be a result of proliferation. It was proposed that CBDO derived biliary pressure leads to widening of bile ductules and appearing of “new” (invisible before) ductular profiles of branches periportal biliary plexus and/or intralobular ductules (cholangiols) and canals of Hering existed in different areas of liver lobules [17,21,]. We have named this phenomenon as a “Pre-proliferative” stage of DR [2,12].

As it was previously described, beside of biliary cells, the hepatocytes also undergo the remarkable proliferation in biliary obstruction. The peak of Hepatocytes’ mitoses appears on the 4th-5th days after CBDO. The majority of proliferating hepatocytes is located in the periportal areas [7]. The proliferation of cholangiocytes and hepatocytes is accompanied by the proliferation of liver progenitor cells, the number of which is also higher in portal/periportal areas. The proliferating progenitors differentiate to biliary cells lineage and take part in formation of new DPs [10].

We have also shown that along with pre- and proliferative stages of DR, biliary trans-differentiation of hepatocytes is also developed. This feature first manifested already on 12th hour of CBDO and continued on the consequence stages of biliary obstruction. The hepatocytes undergo the changing of their cytokeratin profiles, starting to express the immunohistochemical markers of biliary epitheliocytes. Hepatocytes’ transdifferentiation into biliary cells is accompanied by the significant increase (more than 30%) of amount of cytokeratins with masses 61,56 kDa and 40 kDa – which correspond the cholangiocyte-specific cytokeratins – CK19 and CK7 [3].

Thus, all three types of the DR based on cholangiocytes/bile duct proliferation, hepatocytes and liver progenitor cells proliferation, and ductular metaplasia of hepatocytes can be revealed in the initial terms of biliary obstruction. Moreover, CBDO-derived biliary hypertension should be considered as the main stimulus of all above mentioned “pre-proliferative” (widening of existed ductules), “proliferative” and “para-proliferative” (hepatocytes’ biliary trans-differentiation) processes [4,13].

However, it was found that the new DPs continue to develop and their number is permanently increased in association with the prolongation of the terms of cholestasis – 4 weeks after CBDO. Furthermore, the lately appeared DPs reveal the similarity with DPs described on the earlier terms of biliary obstruction. However, little is known about the three-dimensional architecture of ductular reactions after BDL [28].

We have previously shown that the biliary pressure after two weeks of CBDO goes down and on the 4th week of cholestasis

it is lower than in control. The cause of it is the interruption canalicular-ductular junction due to biliary thrombi and desquamation of biliary epitheliocytes [14].

Taking into the consideration all above-mentioned, the research question was formulated as follows: If the pressure in bile ducts (common bile duct – CBD) is decreased, what is the stimulus for the continued ductular reaction?

Material and methods. 24 Wistar rats were subjected to biliary obstruction. The CBD was ligated by two knots distanced at 0,5 cm from each–other. The distal knot was placed in 1 cm from common bile duct entrance into the thin intestine (“duodenum”). The needle movement around the CBD was performed in the “peritoneal duplication” free from pancreatic tissue (to avoid the complications as are bleeding and pancreatitis). All surgeries were conducted under standard ether anesthesia with mask. The special pump providing the surgical table was absorbing ether from the mask area avoiding its ether influence on the operator.

The livers of 6 rats were investigated on the 1st week, 6 rats on the 4th week and 6 - on the 5th week after CBDO. 6 rats subjected “sham operation” served as a control. 2 of them were investigated on 1st week, 2 - on the 4th week and 2 - on the 5th week after “sham intervention”. The methods of Histology, and the macro-microscopic investigation of biliary corrosion casts were used (Table 1).

All livers were investigated after the second intervention. For histological (H&E) investigation the right and left medial lobes of the livers of 2 sham-operated animals was removed en-bloc and fixed in Neutral 10% formalin prepared on 7,3 M Phosphate Buffer. The other lobes of the same livers were washed out by 0,9% saline through the catheter inserted in portal vein towards the liver and fixed in the vessel by two ligatures. Inferior vena cava superiorly to the diaphragm was preliminary ligated. The injected saline outflow was provided through the especially dissection performed on right femoral vein. As soon as the color of the liver became light-pink, the injection of solidifying mass was performed for the corrosion casting of biliary tree. The mixture of the liquid and powder components of “Protacryl M” widely implemented in orthopedic dentistry (LC-PM and PC-PM) and Peroxide Benzoyl (PB) in ratio (LC-PM [10 ml] + PC-PM [0,5 g] + PB [10,16]) was used. (This mixture was successfully tested in pilot studies on rat liver blood vessels showing the complete solidification [polymerization] of injected mass in two hours). The process of solidification was accompanied by exothermic reaction in range 48-50 °C. The above mentioned mass was injected in biliary tract through the catheter inserted in CBD – from distal to proximal direction and fixed by two ligatures (Fig. 1A,B). The similar procedures were done for all animals of CBDO groups. The injection of the mixture for biliary casting was conducted with pressure 70-75 mmHg measured by the modified Catheter Inflation Balloon Device Indeflator. The adequate completion of the biliary tract by the solidifying mass

Table 1. Distribution of the experimental animals in accordance of experimental models and the methods of investigation

Experimental models	Methods	Histology (H&E)	SEM of Corrosion Casting of bile ducts	Comment
CBDO – 1 week		3	3	* number of the animals which livers were investigated with all appropriate methods
CBDO – 4 weeks		4*	6 (4* + 2)	
CBDO – 5 weeks		4*	6 (4* + 2)	
Sham operated (Control)		4*	6 (4* + 2)	
Total		16*	24 (16*+8)	24

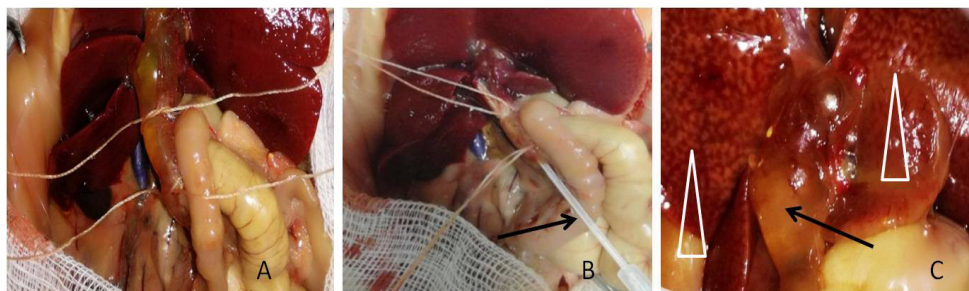


Fig. 1A - Two provisory ligatures around occluded CBD (1 week after CBDO); B - Catheter is inserted and fixed in CBD (1 week after CBDO); C - The adequate completion of the biliary tract by the solidifying mass. Arrowhead - white dots on the liver surface reflecting the liver lobules which biliary network was filled by injected mass. Arrow - the CBD filled by injected mass

was the appearance the white dots on the liver surface reflecting the liver lobules which biliary network was filled by injected mass (Fig. 1C). 2 hours later after injection of “Protacryl - M” the liver was excised and immersed into 20% NaOH solution for tissue corrosion, according to the previously described method [15,11]. After complete dissolving of the liver tissue, the obtained plastic casts were rinsed under the water flow and let to be dried at the room temperature. The dried casts were studied by electro-optic device ProScope-HR with magnification X10, X50 and X200.

Results and their discussion. The comparison of histological slices of the livers with 1-week biliary obstruction (Fig. 2A,B) and 4-5 weeks biliary obstruction (Fig. 2C,D) confirms that the new ductular profiles continue to develop and their number is

permanently increased in association with the prolongation of the terms of CBDO. Furthermore, DPs continue to develop in all areas of liver lobules – from portal/periportal region up to the regions containing central veins (hepatic veins tributaries of small calibers). These lately appeared DPs reveal the similarity with DPs described on the earlier terms of biliary obstruction. The part of DPs has wide lumens, while the lumens of another part of DPs are hardly notable. This finding contradicts the data indicating that the lumens of small biliary ductules detected at remote stages of CBDO are barely visible and don't distinguish from those on the early stage of cholestasis [28]. However, the higher concentration of both type DPs is localized along the areas corresponding to the 1st zone of liver acini. These cohorts of DPs border the adjacent lobules (Fig. 2A,B,C; Fig. 3A).

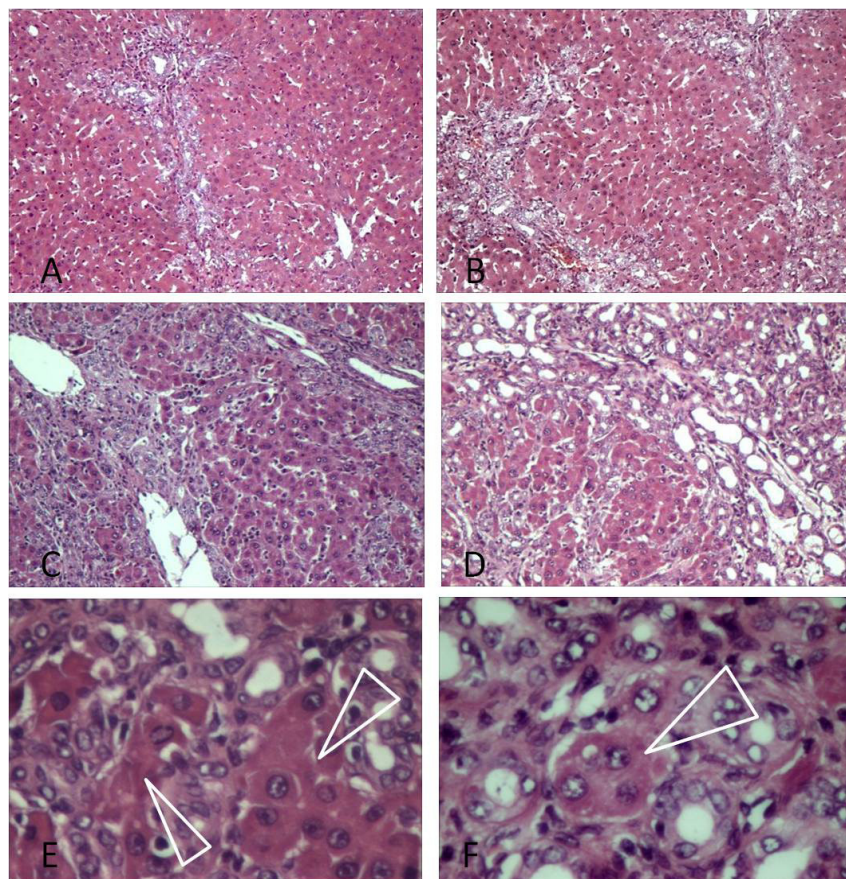


Fig. 2. A,B - Liver tissue histology (H&E; OcX20, ObX10) (1 week after CBDO); C - Liver tissue histology (H&E; OcX20, ObX20) (4 weeks after CBDO); D - Liver tissue histology (H&E; OcX20, ObX20) (5 week after CBDO); E,F - Liver tissue histology (H&E; OcX20, ObX40) (5 week after CBDO). Arrowhead – the small groups of normal by form and structure hepatocytes forming the separate small islets

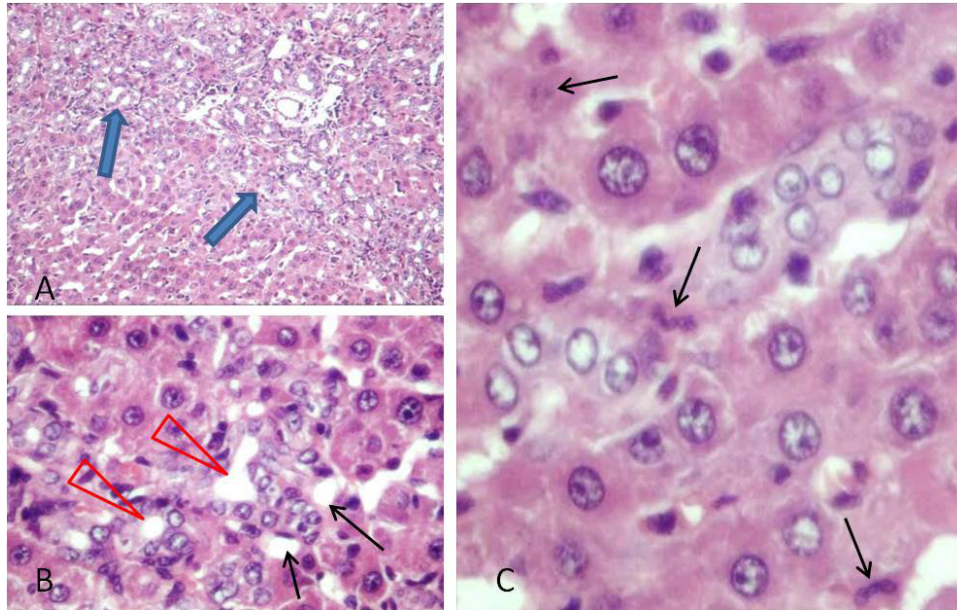


Fig. 3. A - Arrow - the ductular metaplasia of liver tissue (4 weeks after CBDO); B - Arrowhead - ductular profiles; Arrow - the lumen of sinusoids (4 weeks after CBDO); C - Arrow - mitotic figures of hepatocytes (4 weeks after CBDO)

The mitotic figures were found in several hepatocytes (Fig. 3 C). Besides, the sinusoidal and ductular profiles of similar forms and sizes were described (Fig.3 B). Taking into the consideration the above mentioned and also adjacent location of epitheliocyte-like (progenitor) cells and hepatocytes it could be proposed that trans-differentiation and proliferative

activities of cells are continued and the formation of new DPs is still progressing. This suggestion is in accordance with the data obtained from the patient with long-standing extrahepatic bile duct obstruction, showing that biliary trans-differentiation occurs mainly in the hepatocytes localized in the 1st zone of hepatic acini [6].

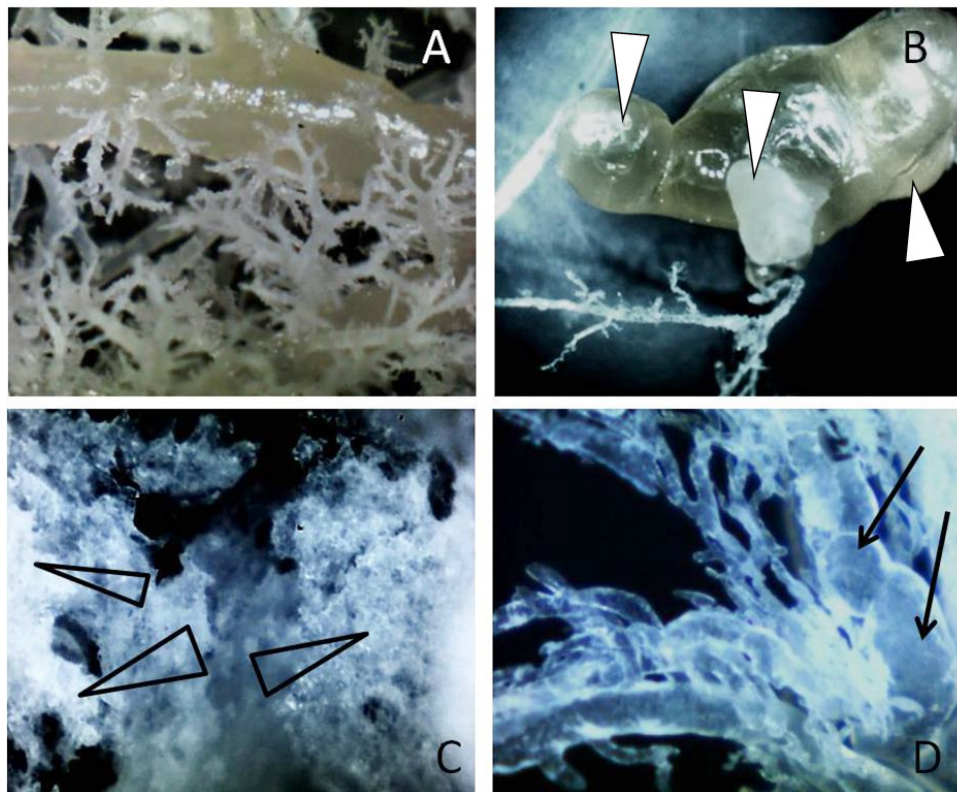


Fig. 4. A - Corrosion Cast of Biliary pathway (1 week after CBDO). ProScope-HR, X50; B - Corrosion Cast of Biliary pathway (4 week after CBDO). Arrowhead - the amputated ends of the corrosion casts of lobar bile ducts. ProScope-HR, X10; C - Corrosion Casts of Biliary pathway (1 week after CBDO). Arrowhead - corrosion casts of bile cannaliculi network. ProScope-HR, X200; D - Corrosion Cast of Biliary pathway (4 week after CBDO). Arrow - the loop formed through the self-joining of small biliary ducts. ProScope-HR, X200

The results of our investigations of biliary corrosion casts on the 4th and 5th weeks of CBDO show that solidifying mass injected through the CBD can't reach the small ducts/ductules and especially bile canaliculi (Fig. 4B). The branches of biliary casts seem as amputated in the comparison with corrosion casts obtained after 1-week of CBDO, when the casts of the finest biliary ductules and even bile canaliculi are revealed (Fig. 4A,C). In several areas the loop formation through self-joining of biliary ducts (described by Vartak et al. [28]), was found (Fig.4 D). The casts of leakages of solidifying mass continued directly in the casts of lymphatic vessels are revealed. This confirms that due to the high pressure of injection (70-75 mmHg) the walls of bile ducts had disrupted and the injected mass is absorbed by peribiliary (portal) lymphatic vessels. (Fig. 4D). However, the mentioned high pressure is not sufficient for the penetration of injected mass to the bile ductules and canaliculi. Probably, the cause of interruption of canaliculo-ductular communication might be the "bile thrombus" and the desquamated plasts of the biliary epithelial layer.

In spite of evident ductular metaplasia of hepatic tissue, the small groups of normal by form and structure hepatocytes forming the separate small islets could be revealed (Fig.2 E,F). These islets are surrounded by connective tissue fibers containing multiple DPs of different types (with wide and narrow lumens). Histological features of these hepatocytes supports the proposition that these cells maintain the functional activity on the 4th-5th weeks after CBDO.

These data indicate that if the canaliculo-ductular junction is interrupted, the canaliculi formed by the preserved hepatocytes can't be drained into the biliary ducts. This condition is similar to the cholangiolar derangement syndrome featuring the condition of "intrahepatic cholestasis" [27]. In this condition the pressure in preserved bile canaliculi is increased. In parallel, the bile masses congested in the hepatocytes also should increase. The co-existence of biliary hypertension in bile canaliculi with increased content of bile substance in hepatocytes - should stipulate their mitotic activity, from the one side, and biliary trans-differentiation, from the other side. Both these processes support the generation of ductal-like structures and appearance of new DPs. The further investigation of the hepatocytes by TEM as well as immunohistochemical investigation of liver tissue with the cytokeratin and proliferation markers should add the evidence to this proposition.

Conclusion. DR accompanying CBDO is featured by the development of new DPs, the number of which is permanently increased in association with the prolongation of the terms of Cholestasis.

Biliary hypertension continues to be the main trigger of DR on the 4th-5th weeks of CBDO. The increased pressure in preserved bile canaliculi should stipulate the mitotic activity and biliary trans-differentiation of hepatocytes on the late terms of CBDO and support the generation of ductal-like structures and appearance of new DPs. These ductules generally are not drained into the entire biliary tree.

The further TEM and Immunohistochemical investigations should add the evidence to this proposition.

Acknowledgement. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) Grant [DP2016_22].

REFERENCES

1. Alpini G, et al., American Journal of Physiology (Gastrointestinal and Liver Physiology).1998 Apr 1;274(4):G767-75
2. Azmaiparashvili E, Berishvili E, Jangavadze M, Kordzaia D. Study on the Origin of «Newductules» Appearing in the Rat

Liver in Several Hours After Common Bile Duct Ligation. Acta morphologica et anthropologica. 2012;18:6;

3. Azmaiparashvili E, Berishvili E, Kakabadze Z, Pilishvili O, Mikautadze E, Solomon R, Jangavadze M, Kordzaia D. Ductular reaction at the early terms of common bile duct ligation in the rats. Acta Biologica Hungarica. 2012 Sep 1;63(3):321-32
4. Azmaiparashvili E, Kordzaia D, Dzidziguri D. Biliary hypertension as the cell proliferation trigger in bile duct ligated rats. Georgian Med News. 2009 Mar;168:111-6;
5. Desmet V, et al., Pathology-Research and Practice. 1995 Jul 1;191(6):513-24.
6. Desmet VJ. Modulation of the liver in cholestasis. Journal of gastroenterology and hepatology. 1992 Jun;7(3):313-23.
7. Dzidziguri DV, Bakuradze ED, Kakhidze IG, Megrelishvili GZ, Kordzaia DD. Regeneration of white rat liver during cholestasis. Tsitologia. 2004; 46(5):411-5.
8. Garrido M, Escobar C, Zamora C, Rejas C, Varas J, Párraga M, San Martín S, Montedónico S. Bile duct ligation in young rats: A revisited animal model for biliary atresia. European journal of histochemistry: EJH. 2017 Aug 7;61(3);
9. Ghallab A, Hofmann U, Sezgin S, Vartak N, Hassan R, Zaza A, Godoy P, Schneider KM, Guenther G, Ahmed YA, Abbas AA. Bile Microinfarcts in Cholestasis Are Initiated by Rupture of the Apical Hepatocyte Membrane and Cause Shunting of Bile to Sinusoidal Blood. Hepatology. 2018 Aug 13.;
10. Goishvili N., Kordzaia et al., Prague Congress, 2018
11. Inauri N, Kordzaia M, Sikharulidze I, Kakabadze M, Kordzaia D. Modification of the method of corrosion casts for studying of bilio-vascular structures of liver (Brief communication). Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal. 2016;1(1):15-7.
12. Kakabadze M., Kordzaia M., Jangavadze M., Kordzaia D., Pre-proliferative step of typical ductular reaction August 2014, Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger 196(Supplement):1-286, DOI:10.13140/2.1.3412.6722, Conference: Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger At: Beijing, China; Volume: Annals of Anatomy (Impact Factor: 2.006) S1 Vol. 196.
13. Kordzaia D. Portal and Biliary Hypertension as the Cells Proliferation Trigger (Landmarks for Future Investigations). Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2009;3(1).
14. Kordzaia, D. "Extrahepatic cholestasis." Ganatleba, Tbilisi(1990); Functional Anatomy of Intrahepatic Biliary System (Clinical and Experimental Data, January 2014; In book: Bile Duct: Functional Anatomy, Disease and Injury Classification and Surgical Management; Chapter: 1. Publisher: Nova Science Publishers, Inc. Editors: Miguel Ángel Mercado. Dimitri Kordzaia, Ilia Chanukvadze, Mikheil Jangavadze.
15. Kordzaya DJ, Goderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. European Journal of Surgery. 2000 May;166(5):367-74;
16. Mariotti V, Cadamuro M, Spirli C, Fiorotto R, Strazzabosco M, Fabris L. Animal models of cholestasis: An update on inflammatory cholangiopathies. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2018 Aug 11.;
17. Murakami T, Sato H, Nakatani S, Taguchi T, Ohtsuka A. Biliary tract of the rat as observed by scanning electron microscopy of cast samples. Archives of histology and cytology. 2001;64(4):439-47.
18. Nakano S, Haratake J, Hashimoto H. Alterations in bile ducts and peribiliary microcirculation in rats after common bile duct ligation. Hepatology. 1995 May 1;21(5):1380-6.
19. Perlman RL, Mouse models of human disease: an evolutionary perspective, Evol.Med. Public Health 2016 (2016) 170–176.

20. Roskams T, Desmet V. Ductular reaction and its diagnostic significance *Semin Diagn Pathol* 1998;15:259-269
21. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, Bhagat G, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004;39:1739-1745.;
22. Sarnova L, Gregor M. Biliary System Architecture: Experimental Models and Visualization Techniques. *Physiological research*. 2017 May 1;66(3):383.
23. Saxena R, Theise N. Canals of Hering: recent insights and current knowledge. *Semin Liver Dis* 2004;24:43-48.;
24. Gouw ASH, Clouston AD, Theise ND. Ductular reactions in human liver: diversity at the interface. *HEPATOLOGY* 2011;54:1853-1863;
25. Sirica AE, Cihla HP. Isolation and partial characterization of oval and hyperplastic bile ductular cell-enriched populations from the livers of carcinogen and noncarcinogen-treated rats. *Cancer Res* 44: 3454-3466, 1984.;
26. Tag CG, Weiskirchen S, Hittatiya K, Tacke F, Tolba RH, Weiskirchen R. Induction of experimental obstructive cholestasis in mice. *Laboratory animals*. 2015 Apr;49(1_suppl):70-80.
27. Takahashi T, Hayama T. Pathogenesis of so-called intrahepatic cholestasis based on three-dimensional analysis of the cholangiolar system. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1967;91(2):149-76.
28. Vartak N, Damle-Vartak A, Richter B, Dirsch O, Dahmen U, Hammad S, Hengstler JG. Cholestasis-induced adaptive remodeling of interlobular bile ducts. *Hepatology*. 2016 Mar 1;63(3):951-64.

SUMMARY

DUCTULAR REACTION AT THE EARLY AND LATE STAGES OF BILIARY OBSTRUCTION: IS THE MECHANISM THE SAME?

¹Azmaiparashvili E., ¹Bebiashvili I., ¹Karumidze N.,
^{1,2}Tsomaia K., ^{1,2}Kordzaia D.

¹*Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine,*
²*Al. Natishvili Institute of Morphology, Georgia*

Ductular reaction (DR) is one of the classical features of biliary obstruction in humans as well as in experimental models. It is the histological phenomenon expressed by the increased number of ductular profiles (DPs), which is especially intensively studied in rodents' model of common bile duct ligation (CBDL). However, some issues related with DR in long-term CBDL are not clear enough.

The liver tissue of male Wistar rats (150-200 g) subjected to CBDL were studied histologically (H&E). The architectonics of the biliary tract was studied by investigation of the corrosion casts obtained by retrograde injection (through CBD) the solidified mass prepared on the basis of "Protacryl M" widely implemented in orthopedic dentistry. The casts were investigated by electro-optic device ProScope-HR with magnification X10, X50 and X200.

DR accompanying CBDO is featured by the development of new DPs, the number of which is permanently increased in association with the prolongation of the terms of Cholestasis. DPs continue to develop in all areas of liver lobules – from portal/periportal region up to the regions containing central veins (hepatic veins tributaries of small calibers). The part of DPs has

wide lumens, while the lumens of another part of DPs are hardly notable. In spite of evident ductular metaplasia of hepatic tissue, the small groups of normal by form and structure hepatocytes forming the separate small islets could be revealed. Histological features of these hepatocytes support the proposition that these cells maintain the functional activity on the 4th-5th weeks after CBDO.

The results of investigations of biliary corrosion casts on the 4th and 5th weeks of CBDO show that solidifying mass cannot reach the small ducts/ductules and especially bile canaliculi. This fact confirms the interruption of ductular-canalicular junctions (IDCJ). We propose that due to IDCJ the increased pressure in preserved bile canaliculi should stipulate the mitotic activity and biliary trans-differentiation of hepatocytes on the late terms of CBDO and support the generation of ductal-like structures and appearance of new DPs. These ductules generally are not drained into the entire biliary tree.

Keywords: common bile duct occlusion, ductular reaction, corrosion casts of biliary tree.

РЕЗЮМЕ

ДУКТУЛЯРНАЯ РЕАКЦИЯ НА РАННИХ И ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ХОЛЕСТАЗА: МЕХАНИЗМ ОДИН И ТОТ ЖЕ?

¹Азмаипарашвили Е.Л., ¹Бебиашвили И.С.,
¹Карумидзе Н.А., ^{1,2}Цомаия К.Б., ^{1,2}Кордзаиа Д.Дж.

¹*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, медицинский факультет,* ²*Институт морфологии им. Ал. Нативили, Грузия*

Дуктулярная реакция (ДР) является классическим характерным признаком билиарной обструкции как у людей, так и у экспериментальных животных. Этот гистологический феномен, выражающийся в увеличении числа дуктулярных профилей (ДП), который особенно интенсивно изучается при экспериментальном лигировании общего желчного протока (ЛОЖП) у грызунов. Однако, некоторые особенности ДР на поздних стадиях ЛОЖП недостаточно изучены.

Ткань печени самцов крыс породы Wistar (150-200 г) к концу 1, 4 и 5 недель после ЛОЖП исследовали гистологически (Г&Э). Архитектонику желчевыводящих путей изучали путем исследования коррозионных слепков, полученных ретроградной инъекцией через ОЖП твердеющей массы, приготовленной на основе «Протакрила М», широко применяемого в ортопедической стоматологии. Слепки исследовали с помощью цифрового микроскопа ProScope-HR с увеличением X10, X50 и X200.

Дуктулярная реакция, сопровождающая ЛОЖП, характеризуется развитием новых ДП, количество которых постоянно увеличивается в связи с продлением сроков холестаза. ДП продолжают развиваться во всех областях долек печени - от портальной/перипортальной областей, до областей, содержащих центральные вены и/или притоки печеночных вен небольших калибров. Часть ДП имеет широкие просветы, тогда как просветы другой части ДП - едва заметны. Несмотря на очевидную дуктулярную метаплазию печеночной ткани, могут быть обнаружены небольшие группы нормальных по форме и структуре гепатоцитов, образующих отдельные маленькие островки. Гистологические особенности этих гепатоцитов подтверждают предположение, что

эти клетки сохраняют функциональную активность на 4-5 неделях после ЛОЖП.

Результаты исследований билиарных коррозионных слепков на 4 и 5 неделях ЛОЖП показывают, что затвердевающая масса не может проникнуть в мелкие протоки и особенно в желчные каналы, что указывает на нарушение коммуникаций между системами протоков и канальцев. Предполагаем, что по этой причине повышается давление в сохраненных желчных канальцах, что, по всей вероятности, обуславливает митотическую активность и билиарную трансдифференциацию гепатоцитов на поздних сроках ЛОЖП. Это, в свою очередь, способствует образованию дуктулярных структур и появлению новых ДП. Эти новообразованные на 4-5 неделях после ЛОЖП протоки также не дренируются в русло желчного тракта.

რეზიუმე

დუქტულური რეაქცია ნაღვლის შეგუბების ადრულ და შორეულ ვადებზე: არის თუ არა მექანიზმი მსგავსი?

¹ე. აზმაიფარაშვილი, ¹ი. ბებიაშვილი, ¹ნ. ქარუმიძე,
¹²ქ. ცომაია, ¹²დ. კორძია

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ²ალ. ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი, საქართველო

დუქტულური რეაქცია (დრ) წარმოადგენს როგორც ადამიანებში, ისე ექსპერიმენტულ ცხოველებში ნაღვლის საერთო სადინარის ოკლუზიის (ნსსო) ერთ-ერთ კლასიკურ მახასიათებელს, ჰისტოლოგიურ ფენომენს, რაც გამოიხატება დუქტულური პროფილების (დპ) რაოდენობის მატებით. დრ ინტენსიურად შეისწავლება ექსპერიმენტულ მოდელებზე მღრღნელებში - ნსსო-ის გზით. მიუხედავად მრავალი კვლევისა ნსსო-ის შორეულ ვადებზე (4-5 კვირა) დრ-სთან დაკავშირებული ზოგიერთი საკითხი ჯერ კიდევ გაურკვეველია. Wistar-ის ჯიშის მამრი ვირთაგვების (150-200 გ) ღვიძ-

ლის ქსოვილი შესწავლილ იქნა ნსსო-დან 1, 4 და 5 კვირის შემდეგ ჰისტოლოგიურად (პ&ფ), ხოლო ნაღვლის გზების არქიტექტონიკა - კოროზიული პრეპარატების მეთოდით. ნაღვლის გზების ტვიფრები მიღებულ იქნა ორთოპედიულ სტომატოლოგიაში ფართოდ გამოყენებადი „Protacryl M“-ის ბაზაზე დამზადებული გამყარებადი მასის რეტროგრადულად, ნსს-დან ინიექციის გზით. მიღებული ტვიფრები გამოკვლეულია ელექტრო-ოპტიკური აპარატის ProScope-HR-ის საშუალებით X10, X50 და X200 გადიდების პირობებში.

გამოვლინდა, რომ ნსსო-ის ვადის მატებასთან ერთად მატულობს დპ-ების რაოდენობა. ამასთანავე, დპები ვლინდება მთელ ღვიძლის წილაკში - პორტული/პეროპორტული რეგიონიდან დაწყებული, ცენტრალური ვენების/ღვიძლის ვენების წვრილი შენაკადების შემცველი მიდამოს ჩათვლით. დპ-ების ნაწილს აქვს ფართო სანათური, მაშინ როცა სხვა დპ-ის სანათური ძნელად გასარჩევია. მიუხედავად ღვიძლის ქსოვილის აშკარა დუქტულური მეტაპლაზიისა, გამოვლინდა სტრუქტურულად ნორმული ჰეპატოციტებისგან შემდგარი ცალკეული მცირე კუნძულების არსებობა. ამ ჰეპატოციტების ჰისტოლოგიური მახასიათებლები გვაძლევს უფლებას ვივარაუდოთ, რომ ეს უჯრედები ინარჩუნებენ ფუნქციურ აქტივობას ნსსო-იდან მე-4 - მე-5 კვირის ბოლოსაც.

ნსსო-ის შორეულ ვადებზე სანაღველ სადინარების კოროზიული პრეპარატების კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ნსს-დან რეტროგრადულად შეყვანილი გამყარებადი მასა ვერ აღწევს ნაღვლის წვირულ სადინარებში და, მით უფრო, ნაღვლის კაპილარებში, რაც ადასტურებს კაპილარულ-დუქტულური კავშირების გაწყვეტას. ეს, სავარაუდოდ, იწვევს შერჩენილ ნაღვლის კაპილარებში წნევის გაზრდას, რაც ხელს უწყობს მათი მომსახურებელი?? ჰეპატოციტების მიტოზებს და ბილიურ ტრანსდიფერენციაციას და დუქტულური სტრუქტურების წარმოქმნას და განაპირობებს ახალი დპ-ების გაჩენას. ეს, ნსსო-ის შორეულ ვადებზე წარმოქმნილი, დუქტულები არ უნდა იყვნენ დაკავშირებული ნაღვლის საერთო კალაპოტთან.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РЕГИДРАТАЦИИ ПОСЛЕ ОБЩЕГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ

Герасимюк И.Е., Вацик М.А., Герасимюк М.И.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Причиной обезвоживания организма являются различные как экзогенные, так и эндогенные факторы, которые приводят к существенным нарушениям гомеостаза, что, в свою очередь, проявляется ощутимыми структурными изменениями со стороны внутренних органов [4,5,7,11]. Поэтому соответствующее и устойчивое содержание воды является важным условием жизнедеятельности любого живого существа. Недостаточность воды в организме может стать причи-

ной тяжелых как функциональных, так и морфологических нарушений, в том числе и в легких [3,6].

При проведении дегидратации следует учитывать целый ряд факторов, так как неадекватная коррекция может привести к нежелательным последствиям. При дегидратации в клинике иногда рекомендуют употребление большого количества жидкости. Однако, прием большого количества жидкости может создать серьезную опасность в виде раз-

вития водной интоксикации [8-10]. При этом избыточное накопление воды в сосудистом русле может привести к гипонатриемии с переходом жидкости в клетки и межклеточное пространство и к развитию отеков. С другой стороны, неконтролируемое употребление растворов с высоким содержанием натрия может вызывать развитие гипернатриемии с обратным эффектом. Несмотря на целый ряд исследований, по сей день нет единого мнения об оптимальном количестве и составе жидкости для регидратации.

Целью исследования явилось определение структурных изменений в легких крыс при применении различных методов регидратации после общего обезвоживания.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 102 белых лабораторных половозрелых крысах-самцах с массой тела 160-180 г в возрасте 2,5-3 месяца, которые были разделены на 5 групп. Из них 6 животных составили контрольную группу, другим 24 крысам (III группа) общую дегидратацию моделировали путем кормления сухим овсом без доступа к воде в течение 3, 6 и 10 суток (общее обезвоживание легкой, средней и тяжелой степени соответственно). Такая модель широко применяется в эксперименте [1,2]. В остальных 3 группах (по 24 особи в каждой) проводили восстановление водного баланса после общего обезвоживания: группа с дозированным потреблением питьевой воды (по 2 мл спустя 1 час, в целом до 24 мл в течение дня), группа с потреблением воды без ограничений и группа с неограниченным потреблением физиологического раствора. Исследование проводили спустя 1, 3, 6 и 10 суток после дегидратации, а также спустя 1, 3, 6 и 10 суток восстановительного периода после 10-дневного обезвоживания с применением гистологических и морфометрических методик. Материал для гистологического исследования (кусочки легких) фиксировали в 10% нейтральном формалине. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизон.

Животных выводили из эксперимента методом быстрой декапитации под кетаминным обезболиванием. Все эксперименты проводились в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Хельсинкской декларации и Законе Украины «О защите животных от жестокого обращения» (№ 1759-VI от 15.12.2009).

Морфометрические исследования включали определение: толщины межальвеолярных перегородок (мкм), диаметра альвеол (мкм), толщины многоядного мерцательного эпителия бронхов (мкм), а также площади поперечного сечения альвеол (мкм²).

Полученные в результате исследования данные статистически обрабатывали с помощью Microsoft Excel for Windows 98 с определением средних величин и их стандартных ошибок. Достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного исследования установлено, что общее обезвоживание постепенно приводит к ощутимым структурным изменениям в легких, что проявляется в уменьшении массы органа, истончении межальвеолярных перегородок с одновременным уменьшением диаметра и площади сечения альвеол, а также в снижении толщины многоядного мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов. Такие изменения происходят на фоне восходящей вазоконстрикции мелких и средних ветвей легочных артерий со снижением их пропускной способности и одновременным расширением просвета и увеличением емкости ветвей легочных артерий большого диаметра.

При проведении регидратации водой без ограничения ее количества в первые сутки после применения наблюдалось усугубление расстройств кровообращения, возникающих после 10-дневного обезвоживания с развитием отечных явлений в паренхиме (утолщение межальвеолярных перегородок, увеличение зон дисателектазов) и расширением перибронхиальных и паравазальных пространств. Часто обнаруживались диапедезные кровоизлияния в просвете альвеол и скопления эритроцитов в просвете мелких бронхов и бронхиол (рис. 1 и 2).

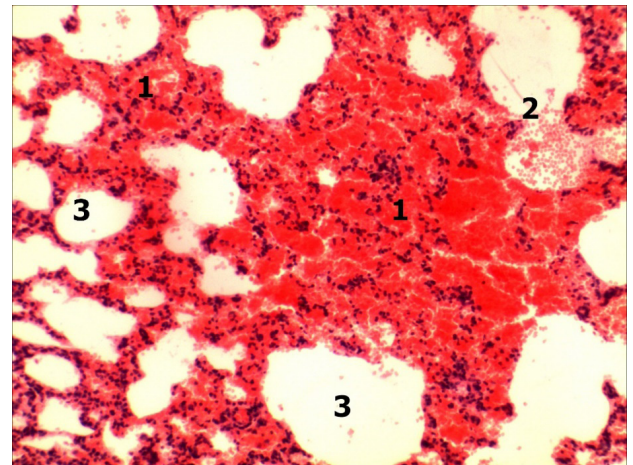


Рис. 1. Гистологический срез легкого крысы спустя одни сутки после коррекции общего обезвоживания потреблением воды без ограничений. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 140$

Диапедезные кровоизлияния в просвет альвеол с расслоением межальвеолярных перегородок – 1, эритроциты в просвете альвеолы – 2, просвет альвеол – 3

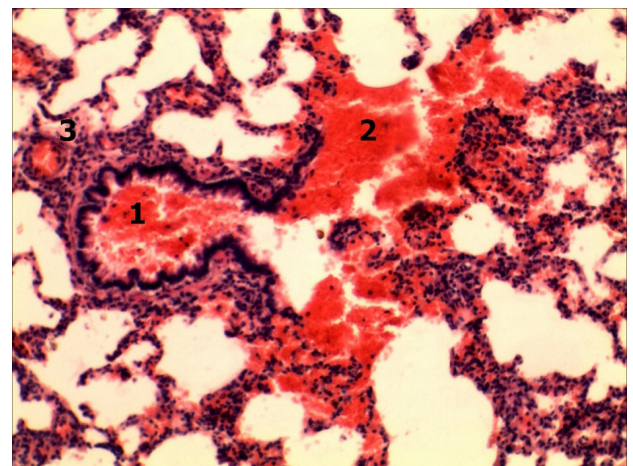


Рис. 2. Гистологический срез легкого крысы спустя одни сутки после коррекции общего обезвоживания потреблением воды без ограничений. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 140$.

Кровоизлияние в просвет бронха – 1, эритроциты в просвете альвеол – 2, полнокровная артериола – 3

Количественным подтверждением установленных визуальных изменений были результаты морфометрического исследования, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. Количественная характеристика структурных компонентов легочной паренхимы крыс в условиях тяжелой степени общего обезвоживания и при различных методах восстановления (M±m)

Характер эксперимента и срок наблюдения		Показатели			
		Толщина межальвеолярных перегородок (мкм)	Диаметр альвеол (мкм)	Площадь поперечного сечения альвеол (мкм ²)	Толщина многорядного мерцательного эпителия бронхов (мкм)
Контроль		8,50±0,26	21,83±0,57	375,03±13,86	21,17±0,67
10 суток обезвоживания		7,08±0,28 p<0,05	17,83±0,85 p<0,05	251,20±17,04 p<0,05	17,67±0,69 p<0,05
Восстановление без ограничения воды	1 сутки	9,75±0,35 p<0,05 p ₁ <0,05	16,17±0,67 p<0,05	206,43±13,91 p<0,05	19,33±0,69 p – NS
	3 суток	9,58±0,34 p ₁ <0,05	18,17±0,67 p<0,05	260,10±13,82 p<0,05 p ₁ <0,05	19,67±0,70 p – NS
	6 суток	9,08±0,28 p ₁ <0,05	19,17±0,67 p<0,05	289,42±14,57 p<0,05 p ₁ <0,05	20,17±0,85 p – NS
	10 суток	8,75±0,30 p ₁ <0,05	21,17±0,85 p ₁ <0,05	353,30±19,79 p ₁ <0,05	20,83±0,85 p ₁ <0,05
Восстановление без ограничения физиологического раствора	1 сутки	8,83±0,30 p ₁ <0,05	17,17±0,85 p<0,05	232,35±13,07 p<0,05	18,33±0,60 p<0,05
	3 суток	8,58±0,22 p ₁ <0,05	19,50±0,60 p<0,05	299,37±13,12 p<0,05	19,00±0,73
	6 суток	9,17±0,23 p ₁ <0,05	19,83±0,43 p<0,05	309,32±9,61 p<0,05 p ₁ <0,05	20,00±0,52 p – NS
	10 суток	8,83±0,35 p ₁ <0,05	22,16±0,85 p ₁ <0,05	387,33±20,74 p ₁ <0,05	20,83±0,57 p ₁ <0,05
Дозированное восстановление водой	1 сутки	7,42±0,22 p<0,05	18,17±0,57 p<0,05	259,84±11,36 p<0,05	18,17±0,67 p<0,05
	3 суток	8,17±0,15 p ₁ <0,05	19,67±0,47 p<0,05	304,21±10,42 p<0,05	19,17±0,57 p – NS
	6 суток	8,67±0,35 p ₁ <0,05	20,83±0,57 p ₁ <0,05	341,52±13,23 p ₁ <0,05	20,33±0,70 p – NS
	10 суток	8,58±0,22 p ₁ <0,05	22,00±0,52 p ₁ <0,05	380,66±12,62 p ₁ <0,05	21,67±0,60 p ₁ <0,05

примечание: p - вероятность различия в сравнении с контролем,
p₁ - вероятность различия в сравнении с 10-дневным обезвоживанием,
NS – различия статистически недостоверны

Согласно полученным данным спустя 1 сутки регидратации с использованием воды без ограничения ее потребления, за счет отека значительно возросла толщина межальвеолярных перегородок, причем количественно она достоверно преобладала не только над данными, полученными у животных после 10-дневного обезвоживания (на 37,7% при p<0,05), но и над таковыми контрольной группы (на 14,7% при p<0,05), что привело к дальнейшему достоверному, в сравнении с контролем, уменьшению диаметра альвеол - на 25,9% и площади их поперечного сечения - на 45,0%. У животных с 10-дневным обезвоживанием эти показатели составили 18,3% и 33,0%, соответственно. Частично восстанавливалась и толщина многорядного мерцательного эпителия бронхов, однако, не достигая контрольных цифр.

В дальнейшем происходило постепенное восстановление морфофункционального состояния структурных компонентов легких, хотя в завершающей стадии эксперимента наблюдалась активация фибропластических процессов в паравазальных и перибронхиальных пространствах (рис. 3).

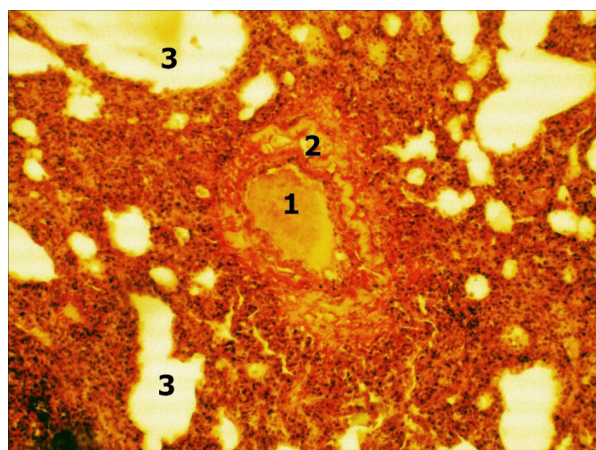


Рис. 3. Гистологический срез легкого крысы через 10 суток после коррекции общего обезвоживания потреблением воды без ограничений. Окраска по Ван Гизон. ×140. Просвет легочной вены – 1, паравазальное разрастание соединительной ткани – 2, просвет альвеол – 3

Применение физиологического раствора без ограничений его потребления было более эффективным, чем применение воды, характер структурных изменений в легких был аналогичным, хотя и менее выраженным. Через сутки после употребления физиологического раствора без ограничений легочные сосуды крыс - как артерии, так и вены были полнокровными. Эритроциты полностью заполняли просвет сосудов, в результате чего он был расширенным, а стенки сосудов - истонченными (рис. 4).

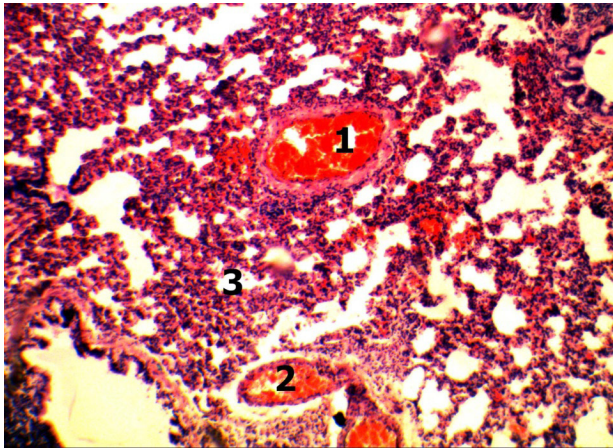


Рис. 4. Гистологический срез легкого крысы через 1 сутки после коррекции общего обезвоживания потреблением физиологического раствора без ограничений. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 120$.

Эритроциты в просвете ветви легочной артерии – 1, эритроциты в просвете легочной вены – 2, утолщение межальвеолярных перегородок со сужением просвета альвеол – 3

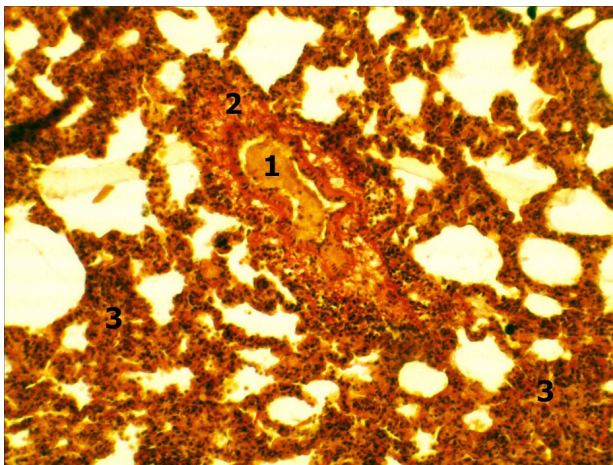


Рис. 5. Гистологический срез легкого крысы через 10 суток после коррекции общего обезвоживания потреблением физиологического раствора без ограничений. Окраска по Ван Гизон. $\times 140$.

Просвет легочной вены – 1, паравазальное разрастание соединительной ткани – 2, утолщенные стенки альвеол – 3

В отдельных местах на фоне капилляростазов наблюдались мелкоочаговые пердиapedезные кровоизлияния. Межальвеолярные перегородки были умеренно утолщенными. Определялись локальные дисателектазы с деформацией просвета альвеол, либо полным их закрытием. В дальнейшем происходило постепенное восстановление морфофункционального состояния структурных компонентов легких

с соответствующей динамикой их количественных показателей (таблица 1). В завершающей стадии эксперимента наблюдалась активация фибропластических процессов в паравазальных и перибронхиальных пространствах, однако как особенность следует отметить их большую активность в сравнении с животными предыдущей серии (рис. 5).

Наиболее эффективной была дозированная коррекция питьевой водой. При применении этого метода регидратации происходило постепенное, практически полное восстановление морфофункционального состояния структурных компонентов легких без видимого прогресса фибропластических процессов. Преходящие нарушения органного кровообращения отмечались только в первые сутки эксперимента и заключались в умеренном кровенаполнении легочных артерий и вен без выраженных капилляростазов и с отсутствием кровоизлияний, что существенно не влияло на структурное состояние и морфометрические параметры паренхимы органа.

Выводы. 1. Длительное общее обезвоживание приводит к существенным изменениям в легких крыс, что проявляется в снижении уровня морфометрических параметров их структурных компонентов (уменьшение массы органа, истончение межальвеолярных перегородок, уменьшение диаметра и площади сечения альвеол, а также снижение толщины многоядного мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов) на фоне расстройств органного кровообращения.

2. Коррекция употребления воды без ограничения в ранние сроки усугубляет гемодинамические расстройства (полнокровие артерий и вен, капилляростазы, пердиapedезные кровоизлияния) с соответствующими изменениями в паренхиме (утолщение межальвеолярных перегородок, увеличение зон дисателектаз).

3. При неограниченном употреблении физиологического раствора изменения в легких и их кровеносном русле в ранние сроки были несколько менее выражены, чем при неограниченном употреблении воды, однако, в отдаленные сроки у таких животных отмечались активные фибропластические изменения.

4. Наиболее эффективным методом регидратации было дозированное потребление обычной питьевой воды, что позволило постепенно восстановить нормальное морфофункциональное состояние легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бумейстер В.І. Електронномікроскопічна картина регенерату великогомілкової кістки щурів за дії позаклітинного зневоднення. Клінічна та експериментальна патологія 2009; 8 (2): 10-13.
2. Гусейнова С.Т. Морфологические изменения в иммунных образованиях тонкой кишки при дегидратации и коррекции физраствором. Вестник новых медицинских технологий 2009; 16 (2): 199-200.
3. Нетухайло Л.Г., Філатова В.Л., Філатова О.В. Водно-солевой обмін (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини 2012; 1 (91): 28-33.
4. Ольховская О.Н., Зимина М.С., Кузнецов С.В. Синдром токсикоза с эксикозом у детей раннего возраста. Перинатология та педіатрія 2013; 4: 121– 126.
5. Приходько О.О. Мікроскопічні зміни за груднинної залози за умов ушкоджуючого впливу загальної дегідратації в експерименті. Morphologia 2017; 11 (2): 35-39.

6. Сапожников О.П., Максимова О.С. Морфологичні й ультраструктурні зміни у легенях щурів молодого віку за умов впливу загальної дегідратації. Морфологічні дослідження – виклики сучасності. Збірник тез доповідей Науково-практичної конференції (Суми, 23-24 квітня 2015 року). Суми: Сумський державний університет, 2015: С. 76.
7. Collins N. Nutrition 411. Avoiding dehydration in patients with wounds. *Ostomy Wound Manage* 2015; 61 (2): 8-11.
8. Pham S.L., Bickel J.P., Moritz M.L., Levin J.E. Discovering

knowledge on pediatric fluid therapy and dysnatremias from quantitative data found in electronic medical records. *JEAMIA Annu. Symp. Proc.* 2010; 2010:652-656.
9. Haycock George B. Hypernatremia: diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2006; 91: 8-13.
10. Malcom A. Holliday Segar and Aaron Friedman. Reducing Errors in Fluid Therapy Management. *Pediatrics* 2003; 111: 424.
11. Watts A.G., Boyle C.N. The functional architecture of dehydration-anorexia. *Physiol. Behav.* 2010; 100 (5): 472-477.

SUMMARY

PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES IN RAT LUNGS IN APPLICATION OF DIFFERENT METHODS OF REHYDRATION AFTER GENERAL DEHYDRATION

Herasymiuk I., Vatsyk M., Herasymiuk M.

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ministry of Healthcare of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Dehydration of the organism leads to the disturbances in homeostasis and structural changes in the lungs. Inadequate rehydration can also lead to the undesirable consequences. Experiments were carried out on rats, which modeled general dehydration and its correction: with metered potable water consumption, with water consumption without restrictions and correction by using a physiological solution. It was established that total dehydration leads to a decrease in the mass of the organ, the thinning of the interalveolar partitions with simultaneous decrease in the diameter and area of the alveolar section, as well as a decrease in the thickness of the multi-row blinking epithelium of the bronchi. Such changes occur on the background of as-

ending vasoconstriction of the small and middle branches of the pulmonary arteries with simultaneous expansion and increase in the capacity of the large diameter branches. Rehydration without water restriction enhances circulatory disorders with the development of edema in the parenchyma and peribronchial and paravascular spaces, with the formation of peridiapedic hemorrhages. When applying a physiological solution without restrictions, the nature of structural changes in the lungs was similar, albeit less pronounced. The most effective was the dosed correction of potable water.

Keywords: dehydration, rehydration, lungs, edema.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ РЕГИДРАТАЦИИ ПОСЛЕ ОБЩЕГО ОБЕЗВОЖИВАНИЯ

Герасимюк И.Е., Вацик Н.А., Герасимюк М.И.

Государственное учебное высшее заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Обезвоживание организма приводит к нарушениям гомеостаза и структурных изменений в легких. Неадекватная регидратация может привести к нежелательным последствиям. Эксперименты проведены на крысах, которым моделировали общее обезвоживание и его коррекцию: дозированным потреблением питьевой воды, потреблением воды без ограничений и путем применения физиологического раствора. Установлено, что общее обезвоживание приводит к уменьшению массы органа, истончению межальвеолярных перегородок с одновременным уменьшением диаметра и площади сечения альвеол, а также снижением толщины многорядного мерцательного

эпителия бронхов. Такие изменения происходят на фоне восходящей вазоконстрикции мелких и средних ветвей легочных артерий с одновременным расширением и увеличением емкости ветвей большого диаметра. Регидратация без ограничения воды углубляет расстройства кровообращения с развитием отека в паренхиме и перибронхиальных, а также и паравазальных пространствах с образованием перидиапедезных кровоизлияний. При применении физиологического раствора без ограничений характер структурных изменений в легких был аналогичным, хотя и менее выраженным. Наиболее эффективной была дозированная коррекция питьевой водой.

რეზიუმე

ვირთავების ფილტვებში განვითარებული სტრუქტურული ცვლილებების თავისებურებები საერთო გაუწყლოვანების შემდგომ რეჰიდრატაციის სხვადასხვა მეთოდის გამოყენებისას

ი. გერასიმოუკი, ნ. ვაციკი, მ. გერასიმოუკი

ტერნოპილის ი. გორბაჩევსკის სახელობის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ორგანიზმის გაუწყლოვანება იწვევს პომეოსტაზის დარღვევას და სტრუქტურულ ცვლილებებს ფილტვებში. არაადეკვატურმა რეჰიდრატაციამ, შესაძლოა,

განაპირობოს არასასურველი შედეგები. ექსპერიმენტული კვლევა ჩატარდა ვირთავებზე მოდელურული საერთო გაუწყლოვანებით და მისი

კორექციით - სასმელი წყლის დოზირებული მოხმარებით, წყლის შეუზღუდავი რაოდენობის მიღებით, ფიზიოლოგიური ხსნარის მიღებით. დადგენილია, რომ გაუწყლოვანება იწვევს ფილტვის მასის შემცირებას, ალვეოლათშორისი ძგიდეების განლევას ალვეოლების განაკვეთის ფართობის და დიამეტრის შემცირებასთან ერთად, ასევე, ბრონქების მრავალშრიანი მოციმციმე ეპითელიუმის სისქის შემცირებას. ასეთი ცვლილებები ვითარდება ფილტვის არტერიების წვრილი და საშუალო ტოტების აღმავალი ვაზოკონსტრიქციის და, ერთდროულად, დიდი დიამეტრის ტოტების მოცულობის გაზრდის ფონზე. რეკონსტრუქცია წყლის შეუზღუდავი მიღებით აღრმავებს სისხლის მიმოქცევის დარღვევებს შეშუპების განვითარებით პარენქიმაში, პერიბრონქულ და პარავაზალურ სივრცეებში, პერიბრონქულ და პარავაზალურ სივრცეებში, პერიბრონქულ და პარავაზალურ სივრცეებში წარმოქმნილ. ფიზიოლოგიური ხსნარის შეუზღუდავი გამოყენებისას ფილტვებში განვითარებული ცვლილებები ანალოგიური იყო, თუმცა – ნაკლებად გამოხატული. ყველაზე ეფექტურად შეფასდა ზოგადი გაუწყლოვანების დოზირებული კორექცია სასმელი წყლით.

ტრის ტოტების მოცულობის გაზრდის ფონზე. რეკონსტრუქცია წყლის შეუზღუდავი მიღებით აღრმავებს სისხლის მიმოქცევის დარღვევებს შეშუპების განვითარებით პარენქიმაში, პერიბრონქულ და პარავაზალურ სივრცეებში, პერიბრონქულ და პარავაზალურ სივრცეებში წარმოქმნილ. ფიზიოლოგიური ხსნარის შეუზღუდავი გამოყენებისას ფილტვებში განვითარებული ცვლილებები ანალოგიური იყო, თუმცა – ნაკლებად გამოხატული. ყველაზე ეფექტურად შეფასდა ზოგადი გაუწყლოვანების დოზირებული კორექცია სასმელი წყლით.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЭПИТЕЛИЯ ВОРСИН СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ЭПИХЛОРИДРИНА И МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мирзбасов М.А., Смирнов А.С., Смирнов С.Н.

Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет», Украина

На сегодняшний день население находится под влиянием различных загрязнителей окружающей среды антропогенного происхождения, которые при попадании в организм негативно влияют на состояние здоровья [2,6,9], вызывая развитие патологических состояний органов респираторной, сердечно-сосудистой [3,11,12] и пищеварительной систем [5,8]. Химические загрязнители окружающей среды поступают в организм человека различными путями, в том числе ингаляционным [1,4,14]. Одним из таких загрязнителей является эпихлоридрин (ЭПХГ), с которым человек контактирует в повседневной жизни и профессиональной деятельности на некоторых производствах [10,13]. ЭПХГ влияет на состояние органов пищеварительной системы, в частности изменяет морфофункциональное состояние желудка [7]. Механизм действия ЭПХГ на двенадцатиперстную кишку (ДК) по сей день не исследован, не разработаны методы профилактики и коррекции нарушений, которые возникают в результате действия ЭПХГ.

Целью исследования явилось установить характер нарушений состояния ворсин слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в условиях длительного действия эпихлоридрина и экспериментально обосновать эффективность применения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина для коррекции этих нарушений.

Материал и методы. Использованы 180 самцов белых крыс рандомбредной линии WAG/G Sto массой тела 200-250 грам), которые были разделены на 6 групп по 30 крыс в каждой: I группа – контроль, II группа - крысы, которым на протяжении 2 месяцев пять дней в неделю, в течение пяти часов в день, в дозе 10 ПДК (предельно допустимая концентрация), проводили ингаляции ЭПХГ. Крысы III группы в течение 2 месяцев, по пять дней в неделю, в 9.00 часов через желудочный зонд получали экстракт эхинацеи пурпурной (ЭП) в виде водного раствора из расчета 200 мг/кг массы тела. Крысам IV группы в течение 2 месяцев, пять дней в неделю, в 9.00 часов, внутривентриально, в дозе 117,4 мг/кг массы тела вводили 2,5% раствор тиотриазолина. V группа - крысы, получавшие ЭПХГ и экстракт ЭП. Крысам VI группы вводили ЭПХГ и тиотриазолин.

Выведение крыс из эксперимента осуществляли на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки после завершения введения исследуемых химических веществ. Фрагменты ДК фиксировали в растворе формалина. Гистологическую обработку полученных препаратов проводили по стандартной методике. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм изготавливали на санном микротоме. Окраску срезов осуществляли по методике Ван Гизона, использовали окраску гематоксилином и эозином, а также окраску по Гримелиусу.

Морфофункциональное состояние ДК и клеточный состав эпителия ворсин слизистой оболочки (СО) ДК оценивали посредством лабораторного микроскопа серии MC 100 фирмы Micros (Австрия) и программного обеспечения «Microvisible» (версия 1.11.10). Определение достоверности различий осуществляли с использованием критерия U Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В условиях длительного действия ЭПХГ в стенке ДК крыс происходили изменения. Микроскопирование препаратов позволило выявить основные структурные слои стенки, такие как СО, подслизистая основа, мышечная и серозная оболочки. По сравнению с препаратами ДК крыс группы контроля в препаратах крыс, на которых действовал ЭПХГ, наблюдалось уменьшение толщины стенки ДК. Эти изменения особенно ярко проявлялись в ранние сроки после завершения ингаляций ЭПХГ.

СО ДК крыс, которым вводили ЭПХГ, как и СО ДК крыс группы контроля имела типичные структурные компоненты: эпителий, под которым находились собственная и мышечная пластинки. Высота ворсин СО ДК под влиянием ЭПХГ уменьшалась. Ворсины, в основном, имели цилиндрическую форму, но их форма была более вариативной, чем у крыс группы контроля, наблюдался полиморфизм ворсин. Крипты СО сохраняли, преимущественно, трубчатую форму, вместе с тем, глубина крипт уменьшалась. В отдельных местах просветы крипт были неравномерно расширены.

Эпителий СО ДК крыс, находившихся под влиянием ЭПХГ, был однослойным цилиндрическим. Высота эпителия в сравнении с таковой у крыс группы контроля уменьшалась. В эпителии ворсинок наблюдались столбчатые эпи-

Таблица. Клеточный состав эпителия ворсин двенадцатиперстной кишки крыс

Показатель	Номер группы	День наблюдения				
		1 день	7 день	15 день	30 день	60 день
Количество клеток в одной ворсине, М±СКО	1 (n=6)	175,83 ±10,10	175,53 ±11,03	178,35 ±9,54	175,73 ±8,20	178,04 ±12,18
	2 (n=6)	140,54 ±8,34 ^x	143,19 ±8,70 ^x	156,26 ±8,33 ^x	166,27 ±9,43	176,05 ±11,14
	3 (n=6)	184,07 ±10,24	181,00 ±11,27	182,10 ±9,57	177,29 ±8,00	178,24 ±12,33
	4 (n=6)	188,68 ±7,02 ^x	185,16 ±8,85	186,98 ±4,84	181,11 ±9,29	178,86 ±10,24
	5 (n=6)	159,71 ±7,73 ^{x#}	163,13 ±10,19 ^{x#}	170,09 ±8,99 ^{x#}	173,42 ±9,03	180,03 ±10,62
	6 (n=6)	164,96 ±10,64 ^{x#}	166,87 ±9,26 [#]	173,58 ±8,65 [#]	173,74 ±7,62	178,39 ±9,00
Количество столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине, М±СКО	1 (n=6)	154,66 ±10,66	153,55 ±11,74	158,26 ±7,27	154,63 ±11,17	159,49 ±10,46
	2 (n=6)	117,80 ±7,70 ^x	122,33 ±7,28 ^x	135,72 ±7,06 ^x	143,62 ±9,38	155,15 ±9,92
	3 (n=6)	162,17 ±8,16 ^x	158,81 ±12,32	161,59 ±7,40	155,98 ±11,03	159,51 ±10,41
	4 (n=6)	166,20 ±7,16	162,64 ±11,32	165,88 ±7,18 ^x	159,22 ±9,89	160,37 ±9,16
	5 (n=6)	138,51 ±10,33 ^{x#}	141,64 ±9,61 ^{x#}	149,58 ±8,35 ^{x#}	150,82 ±11,67	159,24 ±10,48
	6 (n=6)	142,58 ±9,72 ^{x#}	144,71 ±10,00 [#]	152,67 ±7,58 [#]	150,81 ±9,81	158,50 ±7,04
Количество бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине, М±СКО	1 (n=6)	17,15 ±0,90	17,87 ±1,06	17,60 ±1,10	17,18 ±0,75	17,49 ±0,84
	2 (n=6)	14,31 ±0,77 ^x	15,21 ±0,91 ^x	15,85 ±1,01 ^x	16,67 ±0,73	17,43 ±0,83
	3 (n=6)	17,93 ±0,96	18,39 ±1,02	17,92 ±1,03	17,32 ±0,78 [*]	17,46 ±0,89
	4 (n=6)	17,91 ±0,93	18,44 ±1,16	18,10 ±1,13	17,63 ±0,80	17,67 ±0,83
	5 (n=6)	15,83 ±0,91 ^{x#}	16,81 ±1,00 [#]	16,95± 1,02	17,19 ±0,86	17,53 ±1,05
	6 (n=6)	16,15 ±0,86 [#]	17,09 ±1,05 [#]	17,17 ±1,13	17,06 ±0,72	17,63 ±0,64
Количество аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине, М±СКО	1 (n=6)	3,94 ±0,35	4,12 ±0,23	4,16 ±0,24	4,16 ±0,32	4,20 ±0,29
	2 (n=6)	3,43 ±0,31 ^x	3,67 ±0,23 ^x	3,77 ±0,34 ^x	4,08 ±0,30	4,19 ±0,30
	3 (n=6)	4,11 ±0,39	4,24 ±0,21	4,24 ±0,24	4,19 ±0,31	4,20 ±0,31
	4 (n=6)	4,10 ±0,35	4,26 ±0,25	4,23 ±0,27	4,23 ±0,32	4,23 ±0,28
	5 (n=6)	3,69 ±0,31	3,87 ±0,22 ^x	4,01 ±0,23	4,19 ±0,46	4,28 ±0,30
	6 (n=6)	3,76 ±0,27	3,96 ±0,28	4,08 ±0,35	4,15 ±0,29	4,26 ±0,37

примечания: 1) ^x - $p < 0,05$ - сравнение с показателем крыс I группы (контроль);
2) [#] - $p < 0,05$ - сравнение с показателем крыс, на которых действовал ЭПХГ (II группа)

телиоциты, бокаловидные экзокриноциты, эндокриноциты. В эпителии крипт присутствовали столбчатые эпителиоциты, эндокриноциты и бокаловидные экзокриноциты, клетки Панета и недифференцированные эпителиоциты. В базальной части крипт присутствовали митотически делящиеся клетки.

Столбчатые эпителиоциты у крыс, на которых влиял ЭПХГ, сохраняли характерную цилиндрическую форму и полярность. Апоикальные полюсы столбчатых эпителиоцитов были направлены в просвет кишки, а базальные полюсы были обращены к базальной мембране. Ядра этих клеток имели, преимущественно, овальную форму и находились ближе к базальному полюсу. Как и у крыс группы контроля, столбчатые эпителиоциты образовывали эпителиальный пласт благодаря плотному прилеганию одной клетки к другой. После длительного действия ЭПХГ высота столбчатых эпителиоцитов уменьшалась.

У крыс, которым проводили ингаляции ЭПХГ, как и у крыс группы контроля, бокаловидные экзокриноциты эпителия ворсин и эпителия крипт были расположены поодиночке среди столбчатых эпителиоцитов. Бокаловидные экзокриноциты сохраняли характерную форму с более широким апоикальным и более узким базальным полюсами. Ядра бокаловидных экзокриноцитов локализовались в базальной части клеток. У крыс, на которых действовал ЭПХГ, и у крыс группы контроля клетки Панета находились в базальной части крипт, были расположены, преимущественно, одиночно и имели характерную призматическую форму. Форма и локализация эндокриноцитов крыс, получавших ЭПХГ, не отличались от формы и локализации эндокриноцитов крыс группы контроля.

В условиях длительного действия ЭПХГ клеточный состав эпителия ворсин ДК изменялся в сравнении с таковым у крыс группы контроля. Количество клеток в одной ворсине СО ДК крыс, на которых действовал ЭПХГ, уменьшалось по отношению к аналогичному показателю крыс группы контроля на 1 сутки исследования на 20,1% ($p<0,01$), на 7 сутки - на 18,4% ($p<0,01$), на 15 сутки - на 12,4% ($p<0,01$). Количество столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК крыс, на которых влиял ЭПХГ, по отношению к соответствующему показателю у крыс группы контроля, оказалось меньше 1, 7 и 15 сутки на 23,8% ($p<0,01$), на 20,3% ($p<0,01$) и на 14,2% ($p<0,01$), соответственно. Длительное воздействие ЭПХГ вызывало уменьшение количества бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК в сравнении с количеством бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК крыс группы контроля на 1 сутки исследования на 16,6% ($p<0,01$), на 7 сутки - на 14,9% ($p<0,01$) и на 15 сутки - на 10,0% ($p<0,05$). Количество аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК крыс, перенесших ингаляции ЭПХГ, оказалось меньше чем у крыс группы контроля на 1 сутки после прекращения введения ЭПХГ на 13,1%, $p<0,05$, на 7 сутки - на 11,0% ($p<0,01$) и 15 сутки - на 9,3%, $p<0,05$ (таблица).

Количество клеток, а также количество бокаловидных экзокриноцитов, аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК под воздействием экстракта ЭП по отношению к этим показателям у крыс группы контроля менялось статистически недостоверно. У крыс, на которых действовал экстракт ЭП, количество столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК в сравнении с количеством столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК крыс группы контроля увеличивалась на 1 сутки на 4,9% ($p<0,05$) (таблица).

Количество клеток в одной ворсине крыс, на которых воздействовал тиотриазолин, увеличивалось на 1 сутки исследования на 7,3% ($p<0,05$) в сравнении с контролем. В условиях длительного воздействия тиотриазолина количество столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК увеличилось на 15 сутки наблюдения на 4,8% ($p<0,05$) в сравнении с таковыми у крыс группы контроля. Под влиянием тиотриазолина число бокаловидных экзокриноцитов и аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК изменялось статистически недостоверно в сравнении с соответствующими показателями у крыс группы контроля (таблица).

После завершения длительного введения ЭПХГ и экстракта ЭП количество клеток в одной ворсине СО ДК в сравнении с соответствующим показателем у крыс группы контроля оказалось меньше на 1 сутки исследования на 9,2% ($p<0,05$), на 7 и 15 сутки уменьшение достигло 7,1% ($p<0,05$) и 4,6% ($p<0,05$), соответственно. Сопоставление количества клеток в одной ворсине СО ДК у крыс, на которых воздействовали ЭПХГ с количеством клеток в одной ворсине СО ДК у крыс, на которых воздействовали ЭПХГ и экстракт ЭП одновременно, выявило, что у последних данный показатель был больше на 1 сутки наблюдения на 13,6% ($p<0,01$), на 7 сутки - на 13,9% ($p<0,01$) и на 15 сутки - на 8,9% ($p<0,05$) (таблица).

В условиях длительного действия ЭПХГ и экстракта ЭП происходило уменьшение количества столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК в сравнении с аналогичными показателями у крыс группы контроля на 1, на 7 и 15 сутки на 10,4% ($p<0,05$), на 7,8% ($p<0,05$) и на 5,5% ($p<0,05$), соответственно. Количество столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК крыс, которым вводили ЭПХГ и экстракт ЭП, было больше такового у крыс, на которых воздействовали только ЭПХГ, на 1 сутки исследования на 17,6% ($p<0,01$), на 7 сутки - на 15,8% ($p<0,01$), на 15 сутки - на 10,2% ($p<0,05$) (таблица).

Количество бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК крыс, получавших ЭПХГ и экстракт ЭП, в сравнении с контролем на 1 сутки исследования было меньше на 7,7% ($p<0,05$). По отношению к количеству бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК у крыс, на которых воздействовали ЭПХГ, количество бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК у крыс, на которых воздействовали ЭПХГ и экстрактом ЭП, оказалось больше на 1 сутки на 10,6% ($p<0,05$) и на 7 сутки на 10,5% ($p<0,05$) (таблица).

Длительное воздействие ЭПХГ и экстракта ЭП сопровождалось уменьшением количества аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК на 6,0% в сравнении с контролем на 7 сутки наблюдения ($p<0,05$). Статистически достоверных различий в количестве аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК у крыс, получивших ингаляции ЭПХГ, и у крыс с воздействием ЭПХГ и экстракта ЭП, ни на одном из сроков исследования не выявлено (таблица).

Клеточный состав эпителия ворсин СО ДК крыс, получавших ЭПХГ и тиотриазолин, характеризовался уменьшением количества клеток на 6,2% ($p<0,05$) в сравнении с контролем на 1 сутки исследования. По отношению к количеству клеток в одной ворсине СО ДК крыс, получивших ингаляции ЭПХГ, данный показатель у крыс, на которых воздействовали ЭПХГ и тиотриазолином, возрастал на 17,4% ($p<0,01$), 16,5% ($p<0,01$) и на 11,1% ($p<0,05$) на 1,

7 и 15 сутки, соответственно (таблица). Вследствие влияния ЭПХГ и тиотриазолина количество столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК уменьшалось в сравнении с контролем на 1 сутки на 7,8% ($p < 0,05$). В сравнении с количеством столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК крыс, получивших ингаляции ЭПХГ, у крыс на которых воздействовали ЭПХГ и тиотриазолином, этот показатель был больше на 1 сутки исследования на 21,0% ($p < 0,01$), на 7 сутки - на 18,3% ($p < 0,01$) и на 15 сутки - на 12,5% ($p < 0,01$) (таблица).

Изменения количества бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК под влиянием ЭПХГ и тиотриазолина в сравнении с контролем были статистически недостоверны. У крыс, на которых воздействовали ЭПХГ и тиотриазолином, количество бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК возрастало на 1 сутки на 12,9% ($p < 0,01$) и на 7 сутки - на 12,4% ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующим показателем у крыс, получивших ингаляции только ЭПХГ. Количество аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК у крыс с воздействием ЭПХГ и тиотриазолином с таковыми как у крыс группы контроля, так и у крыс, которым вводили только ЭПХГ, статистически достоверных отличий не выявило (таблица).

Выводы.

1. Длительное воздействие ЭПХГ приводит к уменьшению числа клеток в одной ворсине СО ДК крыс, сохраняясь и после окончания введения указанного химического вещества. Происходит уменьшение числа столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и аргирофильных эндокриноцитов.

2. У крыс, не получавших ЭПХГ, введение экстракта ЭП сопровождается кратковременным увеличением количества столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК. Введение тиотриазолина крысам, которые не получали ЭПХГ, вызывает временное возрастание численности клеток и столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК.

3. Использование экстракта ЭП на фоне ингаляций ЭПХГ снижает степень уменьшения количества клеток и столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК, уменьшает степень и длительность уменьшения количества бокаловидных экзокриноцитов в одной ворсине СО ДК, сокращает продолжительность уменьшения количества аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК.

4. Применение тиотриазолина в сочетании с ЭПХГ приводит к уменьшению степени и длительности уменьшения количества клеток и количества столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК, а также предотвращает уменьшение количества бокаловидных экзокриноцитов и аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angrish M.M. Tipping the Balance: Hepatotoxicity and the 4 Apical Key Events of Hepatic Steatosis / M.M. Angrish, J.P. Kaiser, C.A. McQueen, B.N. Chorley // *Toxicol Sci.* 2016. № 150(2). P. 261 – 268.
2. Bello M.M., Abdul Raman A.A. Trend and current practices of palm oil mill effluent polishing: Application of advanced oxidation processes and their future perspectives // *J Environ Manage.* 2017. № 198 (Pt 1). P. 170 – 182.
3. Chiavoni G., D'Amato G., Afferni C. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. № 118(3). P. 269 – 275.

4. Gomes de Moura C.F., Ribeiro D.A. Are food compounds able to modulate noxious activities induced by cadmium exposure? // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017. № 57(3). С. 632 – 636.
5. Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Finland: An Environmental Study / P. Lehtinen, K. Pasanen, K.L. Kolho, A. Auvinen // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016. № 63 (1). P. 65 – 70.
6. Nieuwenhuijsen M.J. Participatory quantitative health impact assessment of urban and transport planning in cities: A review and research needs / M.J.Nieuwenhuijsen, H.Khreis, E.Verlinghieri [et al.] // *Environ Int.* 2017. № 103. P. 61 – 72.
7. Nikolaieva O.V., Smirnov A.S. Status of euchromatin in nuclei of pyloric mucous cells after inhalation of epichlorohydrin and correction of emerging changes // *Inter Collegas.* Vol. 4, № 1. 2017. P. 29 – 32.
8. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis / W. Lee, Y.S. Ahn, S. Lee [et al.] // *Occup Environ Med.* 2016. № 73(11). P. 794 – 801.
9. Saeedi Saravi S.S., Dehpour A.R. Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review. // *Life Sci.* 2016. № 145. P. 255 – 264.
10. Srivastava K., A.K. Rathore, D. Srivastava Studies on the structural changes during curing of epoxy and its blend with CTBN // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2017. – № 188. P. 99 – 105.
11. Taboureau O., Audouze K. Human Environmental Disease Network: A computational model to assess toxicology of contaminants // *Altex.* 2017. № 34(2). P. 289 – 300.
12. Urbanized South Asians' susceptibility to coronary heart disease: The high-heat food preparation hypothesis / S. Kakde, R.S. Bhopal, S. Bhardwaj, A. Misra // *Nutrition.* 2017. № 33. P. 216 – 224.
13. Мещаква Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Профессиональный риск у работников современного производства эпихлоргидрина в динамике медицинского обследования // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2013. – №3-1 (91). – С. 100 – 104.
14. Скоробогатов А.Н. Пастухова В.А. Возрастные особенности роста и формообразования костей скелета после 60-дневного воздействия на организм паров эпихлоргидрина // *Вісник проблем біології і медицини.* 2017. Т. 2, № 4. С. 140 – 144.

SUMMARY

THE CELLULAR COMPOSITION OF THE EPITHELIUM OF THE VILLUS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE DUODENUM OF RATS IN THE CONDITIONS OF EPICHLOROHYDRIN AND DRUG INFLUENCE

Mirzebasov M., Smirnov A., Smirnov S.

State Establishment "Lugansk State Medical University", Ukraine

Purpose of the research is to study the nature of the disorders of the villi of the duodenal mucous membrane (MM) in conditions of long-acting ECH as well as to substantiate experimentally the effectiveness of the use of the extract of *Echinacea purpurea* (EP) and thiotriazoline for the purpose of these disorders correction.

The withdrawal of the rats from the experiment was carried out on the 1st, 7th, 15th, 30th and 60th day after the completion of the administration of ECH, EP extract and thiotriazoline.

Histological processing of duodenum fragments was performed according to the standard method. The cell composition of the villus epithelium of duodenal MM was evaluated using a laboratory microscope of the MC 100 (Micros, Austria) and the Microvisible software (version 1.11.10). The determination of the significance of differences was carried out according to the Mann-Whitney U criterion. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Prolonged action of ECH led to a decrease in the number of cells in one villus of duodenal MM. This decrease persisted after the end of the administration of this chemical. There was a decrease in the number of columnar epithelial cells, goblet exocrinocytes and argyrophil endocrinocytes. In rats that did not receive ECH, administration of an EP extract was accompanied by a short-term increase in the number of columnar epithelial cells in one villus of duodenal MM. The administration of thiotriazolol to rats that did not receive ECH caused a short-term increase in the number of cells in one villus of duodenal MM and the number of columnar epithelial cells in the one villus of duodenal MM.

The use of EP extract on the background of inhalations of ECH reduced the degree of decrease in the number of cells in one villus of duodenal MM and the number of columnar epitheliocytes in one villus of duodenal MM, reduced the degree and duration of reduction in the number of goblet exocrinocytes in one villus of duodenal MM, reduced the duration of reduction in the number of argyrophil endocrinocytes in one villus of duodenal MM. The use of thiotriazolol during the administration of ECH led to a decrease in the degree and duration of a decrease in the number of cells in one villus of duodenal MM and the number of columnar epithelial cells in one villus of duodenal MM, and also prevented the occurrence of a decrease in the number of goblet exocrinocytes and argyrophil endocrinocytes in one villus of duodenal MM.

Keywords: villus of mucous membrane, duodenal mucous membrane, goblet exocrinocytes, endocrinocytes, extract of *Echinacea purpurea*, epichlorohydrin, thiotriazolol, epithelial cells.

РЕЗЮМЕ

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЭПИТЕЛИЯ ВОРСИН СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ЭПИХЛОРИДРИНА И МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мирзепасов М.А., Смирнов А.С., Смирнов С.Н.

Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет», Украина

Целью исследования явилось установить характер нарушений состояния ворсин слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в условиях длительного действия эпихлоридрина и экспериментально обосновать эффективность применения экстракта эхинацеи пурпурной и тиотриазолина для коррекции этих нарушений.

Выведение крыс из эксперимента осуществляли на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки после завершения введения эпихлоридрина (ЭПХГ), экстракта эхинацеи пурпурной (ЭП) и тиотриазолина. Гистологическую обработку фрагментов ДК проводили по стандартной методике. Клеточный состав эпителия ворсин слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки (ДК) оценивали с использованием лабо-

раторного микроскопа серии MC 100 фирмы Micros (Австрия) и программного обеспечения «Microvisible» (версия 1.11.10). Определение достоверности различий проводили по критерию U Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Длительное воздействие ЭПХГ приводило к уменьшению количества клеток в одной ворсине СО ДК крыс, которое сохранялось после окончания введения этого химического вещества. Происходило уменьшение количества столбчатых эпителиоцитов, бокаловидных экзокриноцитов и аргирофильных эндокриноцитов. У крыс, не получавших ЭПХГ, введение экстракта ЭП сопровождалось кратковременным увеличением количества столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК. Введение тиотриазолина крысам, которые не получали ЭПХГ, вызвало непродолжительное возрастание числа клеток и столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК.

Использование экстракта ЭП на фоне ингаляций ЭПХГ уменьшало степень снижения количества клеток и столбчатых эпителиоцитов, количество бокаловидных экзокриноцитов, сокращало длительность уменьшения количества аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК. Применение тиотриазолина в сочетании с ЭПХГ приводит к уменьшению степени и длительности сокращения количества клеток и столбчатых эпителиоцитов в одной ворсине СО ДК, а также предотвращает уменьшения количества бокаловидных экзокриноцитов и аргирофильных эндокриноцитов в одной ворсине СО ДК.

რეზიუმე

ვირთავგებობის თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ხაოების უჯრედული შემადგენლობა ეპიქლორიდრინის და მედიკამენტების მოქმედების პირობებში

მ. მირზეპასოვი, ა. სმირნოვი, ს. სმირნოვი

ლუგანსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ლუგანსკი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ხაოების დაზიანების ხასიათის შეფასება ეპიქლორიდრინის ხანგრძლივი ზემოქმედების პირობებში, ასევე, აღისფერი ექსიცეპს ექსტრაქტის და თიოტრიზოლინის გამოყენების ეფექტურობის დასაბუთება დარღვევების კორექციისათვის.

ვირთავგებობის გამოყვანა ექსპერიმენტიდან ხორციელდებოდა ეპიქლორიდრინის, ექსიცეპს ექსტრაქტის და თიოტრიზოლინის შეყვანის დასრულებიდან პირველ, მე-7, მე-15, 30-ე და მე-60 დღე-ღამეს. თორმეტგოჯა ნაწლავის ფრაგმენტების დამუშავება ხდებოდა სტანდარტული მეთოდიკით. თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ხაოების უჯრედული შემადგენლობა ფასდებოდა ლაბორატორიული მიკროსკოპის (სერია MC 100, ფირმა Micros, ავსტრია) და პროგრამული უზრუნველყოფის «Microvisible» (ვერსია 1.11.10) გამოყენებით. განსხვავებათა სარწმუნოება განისაზღვრებოდა მანი-უიტნის U კრიტერიუმით. განსხვავება სარწმუნოდ ითვლებოდა $p < 0,05$ შემთხვევაში.

ეპიქლორიდრინის ხანგრძლივი მოქმედება იწვევდა

უჯრედების შემცირებას ვირთაგვების თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ერთ ხაოში, რაც შენარჩუნდებოდა ამ ქიმიური ნივთიერების შეყვანის დასრულების შემდეგაც. ცხოველებში, რომლებიც არ იღებდნენ ეპიქლორპიდრინს, ექინაცეას შეყვანას თან სდევდა ერთ ხაოში სვეტისებრი ეპითელიოციტების რაოდენობის ხანმოკლე ზრდა. თიოტრიაზოლინის შეყვანა ვირთაგვებში, რომლებიც არ იღებდა ეპიქლორპიდრინს, იწვევდა თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ერთ ხაოში უჯრედების და სვეტისებრი ეპითელიოციტების რაოდენობის ხანმოკლე ზრდას.

აღისფერი ექინაცეას გამოყენება ეპიქლორპიდრინის ინჰალაციის ფონზე ამცირებდა უჯრედების რა-

ოდენობის და სვეტისებრი ეპითელიოციტების კლების ხარისხს, ასევე, ეგზოკრინოციტების რაოდენობის კლების ხარისხს და ხანგრძლივობას, არგილოფილური ენდოკრინოციტების რაოდენობის შემცირების ხანგრძლივობას თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ერთ ხაოში.

თიოტრიაზოლინის გამოყენება ეპიქლორპიდრინის შეყვანის დროს განაპირობებს უჯრედების კლების ხარისხის, ხანგრძლივობის და სვეტისებრი ეპითელიოციტების რაოდენობის კლების შემცირებას, ასევე, გამორიცხავს ეგზოკრინოციტების და არგილოფილური ენდოკრინოციტების რაოდენობის შემცირების აღმოცენებას თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ეპითელიუმის ერთ ხაოში.

NALOXONE AND CTOP BLOCK NSAIDS-INDUCED ANTINOCICEPTION IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX OF RATS

^{1,2}Tsagareli N., ¹Tsiklauri N., ^{1,2}Tsagareli M., ²Kvachadze I.

¹Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi;

²Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia

Pain is a complex experience including sensory-discriminative and emotional-affective components. Base on the intensity and chronicity, pain is divided into physiological and pathological pain. Anterior cingulate cortex (ACC), which is activated by noxious and contextual stimuli, is involved in pain processing, the neural mechanisms of the ACC involvement in pain have yet to be elaborated [17].

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used analgesics in the treatment of not severe pain. They elicit antinociception by action on the CNS, besides their well-known effect on peripheral tissues inhibiting cyclo-oxygenase (COX), a key enzyme in the production of prostaglandins [7].

We have recently shown that tolerance develops to analgesic effects of the commonly used NSAIDs (metamizol, diclofenac, ketorolac and lornoxicam) given intraperitoneally (i.p.) in juvenile and adult rats in models of acute [14] and inflammatory pain (the 'formalin test') [11]. We have also revealed that repeated microinjections of these non-opioid analgesics into the ACC induce antinociception and the effects of tolerance to these drugs [13]. Just recently we have found that cannabinoid receptor (CB1) contributes to antinociceptive effects of NSAIDs in the ACC. When pretreated with CB1 antagonist AM-251 we showed a significant reduction of analgesic reaction of NSAIDs [10].

It is well established that the endogenous opioid system is involved in the pathophysiology of pain and plays a key role in pain control. In this work we investigated the central brain mechanisms of NSAIDs antinociception in one of experimental

pain models in rats, such as the 'formalin test'. To study a relation these antinociceptive effects with endogenous opioid system we treated experimental rats with opioid receptor antagonists, naloxone and CTOP in the ACC pre- and post-following injections with NSAIDs.

Material and methods. Animals. The research was carried out on adult male Wistar rats weighing 200-250 g, bred at the Beritashvili Exp. BMC. The animals were kept under standard housing conditions (22±2°C, 65% humidity, and light from 7:00 a.m. to 8:00 p.m.) and kept on a standard dry diet with water freely available. Every effort was made to minimize both the number of animals used and their suffering. Six rats were used for each experimental and control groups. The local Bioethic Committee of the Beritashvili Center for Experimental Biomedicine approved the experimental protocols, adhering to the Guidelines of the International Association for the Study of Pain regarding investigations of experimental pain in conscious animals.

Surgical procedures. Under anesthesia with intramuscular administration of ketamine (100 mg/kg, "KharkovPharm", Ukraine), a 12-mm-long stainless steel guide cannula (Small Parts, Inc., USA) was stereotaxically implanted bilaterally into the rostral part of ACC (area I) (AP: 2.70; L: +0.5; H: 2.5) according to the coordinates in the atlas of Paxinos and Watson (1997) [5]. The guides were anchored to the cranium by dental cement. The guide cannula was plugged with a stainless steel stylet. Thereafter, the animals were handled every day for 3-4 days for 15-20 min to get familiar with the testing protocol and experimental environment. During this time, the stylet was re-

moved and 14 mm-long stainless steel microinjection cannula was inserted into the guide cannula to reach the ACC, but no drug was injected. Five days after surgery the microinjection cannula, attached to Hamilton syringe (Hamilton, Inc., USA), was joined to the guide cannula, and the drug was introduced through it while the rat was gently restrained.

Drugs. Diclofenac (diclofenac sodium, 75 µg/0.5 µl, Hemofarm, Serbia), ketonal (ketoprofen, 25 µg/0.5 µl, Sandoz, Slovenia), ketorolac (ketorolac tromethamin, 90 µg/0.5 µl, Grindex, Latvia) or xefocam (lornoxicam, 12 µg/0.5 µl, Nycomed, Austria) were injected through the microinjection cannula as we used in previous works [13]. The guide cannula was then plugged with a stainless steel stylet. Isotonic saline was injected in the same volume (0.5 µl, GalichPharm, Ukraine) and manner in a separate group of rats for controls. In the second set of experiments opioid receptor antagonists, non-selective naloxone (0.25 µg/0.5 µl, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) and selective µ-opioid CTOP (D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂) (100 ng/0.5 µl, Sigma-Aldrich) were injected through the microinjection cannula. A similar procedure was followed for the repeated microinjections of diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam or saline into the ACC. Solutions were microinjected in about 10-12 seconds.

Behavioral testing. Twenty minutes post microinjection of NSAIDs or saline into the ACC, i.e. 10-min before the peak of the drugs' effect is normally reached, rats were tested for antinociception using the thermal paw withdrawal (Hargreaves) test (IITC #390, IITC Life science, Inc., Woodland Hills, CA, USA) and mechanical paw withdrawal threshold (von Frey) test (IITC Life science, Inc., USA). For Hargreaves' test Rats were first habituated over three successive daily sessions to stand on a glass surface heated to 30 ± 1 °C within a ventilated Plexiglas enclosure. Before formal testing, baseline latencies for paw withdrawals evoked by radiant thermal stimulation were measured five times per paw, with at least 5 min intervals between tests of a given paw. A light beam (Plantar Test 390, IITC) was focused onto the plantar surface of the hindpaw through a glass plate from below, and the latency from onset of the light to brisk withdrawal of the stimulated paw was measured. To prevent potential tissue damage, a cutoff time of 20 s was used if no paw movement occurred. For von Frey test baseline mechanical withdrawal thresholds were assessed using an electronic von Frey filament with 90 g range (1601C, IITC) pressed against the plantar surface of one hindpaw. This device registered the force (g) at the moment that the hindpaw was withdrawn from the filament.

In the second set of experiments, pretreatment of rats with nalocon and CTOP in the ACC were followed by thermal and mechanical tests. 10 min after they were treated with NSAIDs in the same dose as in the first set of experiments and were then retested again. Different animal groups were used for the first and second sets of experiments. The number of rats in each group was six.

Formalin-induced nociception test. Rats were placed in plastic cylinders on a room temperature glass surface and allowed to acclimate for approximately one hour before injection. The formalin solution was prepared at 10% in saline from a formalin stock (Sigma-Aldrich, USA) and a unilateral intraplantar injection (right hindpaw) was made in a volume of 50 µl. The formalin stock corresponded to a 37% formaldehyde solution. In rodents, intraplantar injections of formalin produce a biphasic behavioral reaction consisting of an initial phase of paw-flinch-

ing occurring about 3–5 min after the injection, followed by a quiescent period, a then second phase of flinching beginning after 20–30 min. The intensities of these behaviors are dependent on the concentration of formalin that is [4]. We presently collected data at minute 5 post-formalin injections representing the first phase, and at minutes 15 and 60 post-formalin injections representing the second phase.

Histology. At the end of each set of experiments, the microinjection sites were marked with 2 µl of saturated solution of Pontamine Sky Blue (Sigma-Aldrich, USA) and the animal was euthanized with pentobarbital. After fixation by immersion in 10% formalin, the brain was sectioned and counterstained with Cresyl Violet. The microinjection sites were histologically verified and plotted according to Paxinos and Watson (1997) stereotaxic atlas coordinates [5].

All mean control and experimental groups' values are presented as mean \pm S.E.M. One-way analysis of variance (ANOVA) with post-hoc Tukey-Kramer or Dunnett's multiple comparison tests were used for statistical evaluation of comparisons between treated and saline groups, and treated and naloxone/CTOP groups, respectively. The Kolmogorov–Smirnov test was applied to verify normality. The statistical software utilized was InStat 3.05 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Differences between means of saline control and treated groups, and opioid antagonists and NSAIDs treated groups of rats were acknowledged as statistically significant if $p < 0.05$.

Results and their discussion. Antinociceptive effects of NSAIDs injected into the ACC

Firstly, we tested the effects of the NSAIDs on thermal and mechanical paw withdrawal reflexes during the post-formalin phase II. Five min following intraplantar formalin injection (phase I), prior to the injection of NSAIDs into the ACC, all animals showed a significant reduction in thermal paw withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold compared to pre-baseline values ($p < 0.001$) (Fig. 1A,C). These data show some spreading hyperalgesia from the formalin-injected paw to the non-injected paw ($p < 0.05$) (Fig. 1B,D).

Fifteen minutes after formalin injection, either saline, diclofenac, ketoprofen, ketorolac or lornoxicam was administered into the ACC, and thermal and mechanical paw withdrawals were assessed again bilaterally 15 and 45 min later (i.e., at minute 30 and 60 post-formalin) during phase II. As can be seen in the saline treatment group, withdrawals recovered to near pre-formalin baseline levels. A simple comparison of pre-formalin baselines with thermal paw withdrawal latencies and threshold data at minute 30 and 60 post-formalin clearly shows antinociceptive effects of all NSAIDs in both formalin injected and not injected paw ($p < 0.001$) (Fig. 1).

Pretreatment with naloxone prevents NSAIDs-induced antinociception

In the second set of experiments, we tested if pretreatment with non-selective opioid receptors' antagonist naloxone would prevent NSAIDs-induced antinociception in the ACC in the post-formalin phase II. Ten minutes after unilateral intraplantar injection of formalin, rats received naloxone, followed 15 min later by microinjection of one of the NSAIDs or saline. Pretreatment with naloxone completely prevented any thermal or mechanical antinociceptive or anti-hyperalgesic effect of all four NSAIDs during the phase II in the formalin-injected paw (Fig. 2A, C). In the non-injected paw we observed almost same reduction of antinociceptive effects of all NSAIDs in the ACC during phase II for thermal and mechanical paw withdrawal reflexes (Fig. 2B, D).

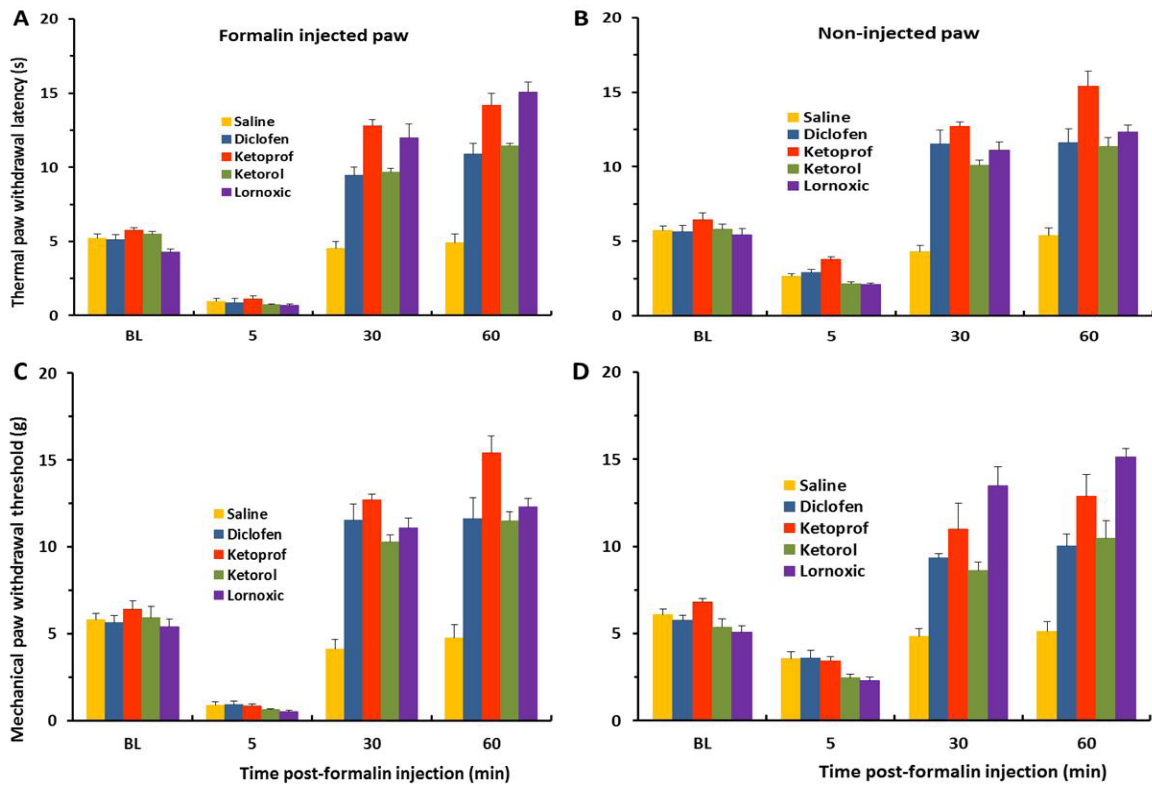


Fig. 1. Latencies of the thermal paw withdrawal reflex (s) (A, B) and thresholds of the mechanical paw withdrawal reflex (g) (B, D) after intraplantar formalin injection to one (right) paw. Note analgesics result in a significant increase in latencies and thresholds compared to the saline control for post-formalin phase II (30 min and 60 min), in formalin injected (A, C) and non-injected (B, D) paws. BL – pre-formalin baseline

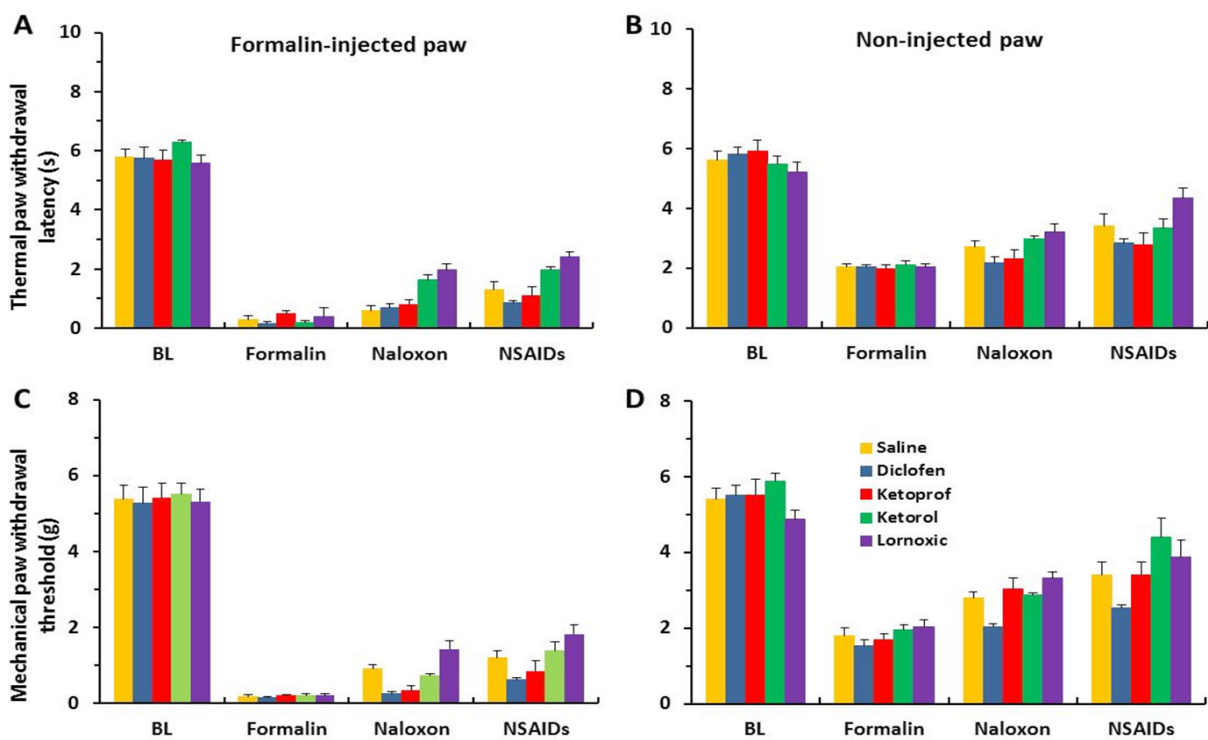


Fig. 2. Pretreatment with opioid receptor antagonist naloxone completely prevents analgesic effects of NSAIDs in ipsilateral (formalin injected) paw (A, C) and contralateral (non-injected) paw (B, D) in latencies of the thermal paw withdrawal reflex (s) (A, B) and thresholds of the mechanical paw withdrawal reflex (g) (C, D) for post-formalin phase II (30 min), respectively

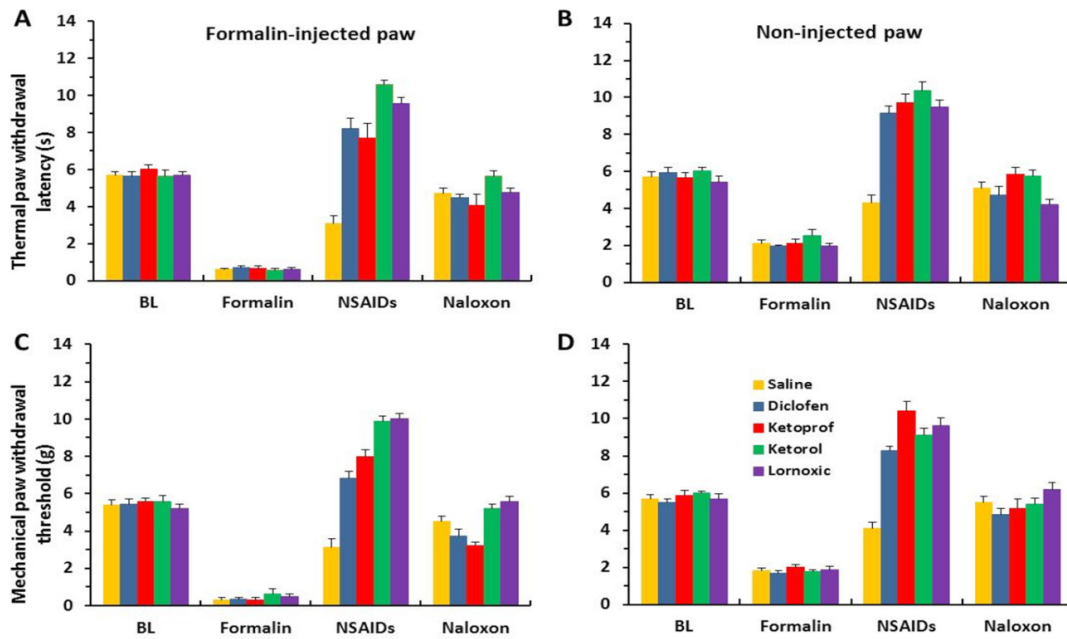


Fig. 3. Post-treatment with opioid receptor antagonist naloxone completely abolishes analgesic effects of NSAIDs in ipsilateral (formalin injected) paw (A, C) and contralateral (non-injected) paw (B, D) in latencies of the thermal paw withdrawal reflex (s) (A, B) and thresholds of the mechanical paw withdrawal reflex (g) (C, D) for post-formalin phase II (30 min), respectively

Post-treatment with naloxone abolishes NSAIDs-induced antinociception

In the third set of experiments, we tested whether post-treatment with naloxone abolishes NSAIDs-induced antinociception in the ACC at 30 min of post-formalin. These results showed that naloxone abolished thermal or mechanical antinociceptive reactions of all four NSAIDs almost to the baseline level (Fig. 3A,C). For the non-injected paw we observed same effects of naloxone for all NSAIDs in the ACC during phase II for thermal and mechanical paw withdrawal reflexes (Fig. 3B,D).

Pretreatment with CTOP prevents NSAIDs-induced antinociception

In the same manner as naloxone, pretreatment with selec-

tive μ -opioid receptor's antagonist CTOP completely prevented NSAIDs-induced antinociception in the ACC in the post-formalin phase II (Fig. 4A,C). In the non-injected paw we observed almost same reduction of antinociceptive effects of all NSAIDs (Fig. 4B,D).

Post-treatment with CTOP abolishes NSAIDs-induced antinociception

In the last set of experiments, post-treatment with CTOP followed NSAIDs, also completely abolished analgesia produced by diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam injected into the ACC (Fig. 5A,C). For formalin non-injected paw we observed almost same reduction of antinociceptive effects of these NSAIDs (Fig. 4B,D).

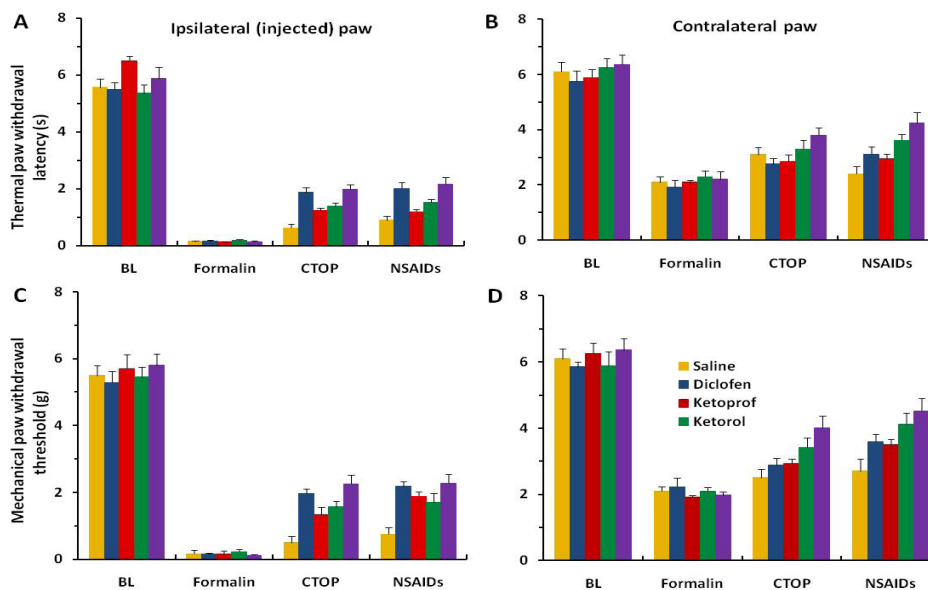


Fig. 4. Pretreatment with μ -opioid receptor antagonist CTOP completely prevents analgesic effects of NSAIDs in ipsilateral (formalin injected) paw (A, C) and contralateral (non-injected) paw (B, D) in latencies of the thermal paw withdrawal reflex (s) (A, B) and thresholds of the mechanical paw withdrawal reflex (g) (C, D) for post-formalin phase II (30 min), respectively

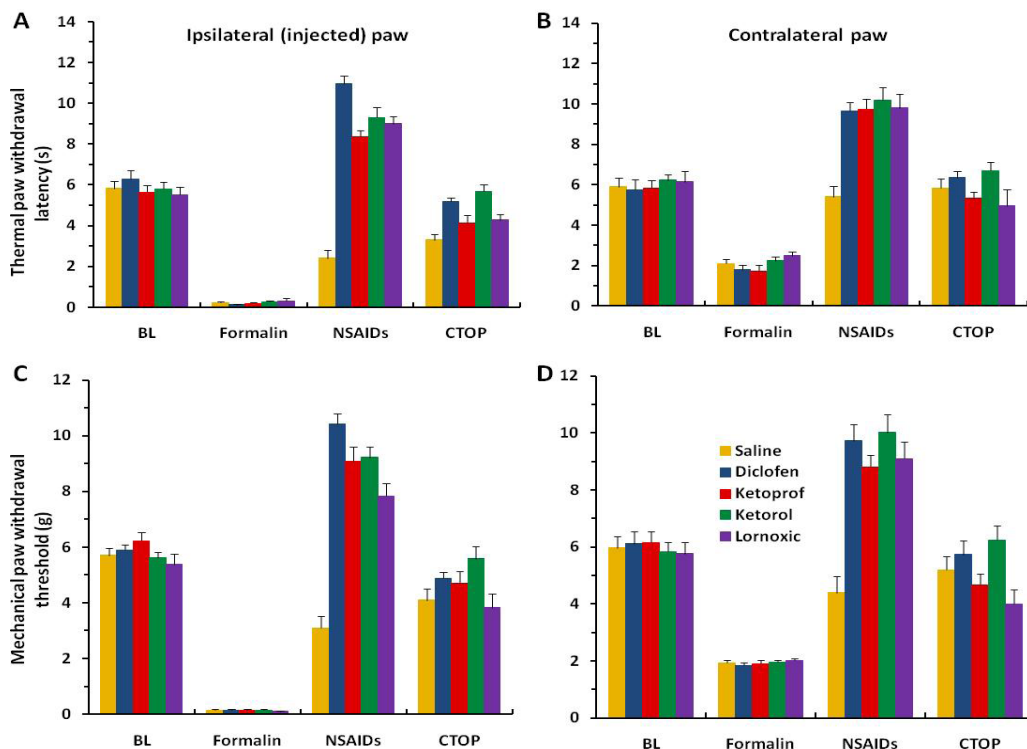


Fig. 5. Post-treatment with μ -opioid receptor antagonist CTOP completely abolished analgesic effects of NSAIDs in ipsilateral (formalin injected) paw (A, C) and contralateral (non-injected) paw (B, D) in latencies of the thermal paw withdrawal reflex (s) (A, B) and thresholds of the mechanical paw withdrawal reflex (g) (C, D) for post-formalin phase II (30 min), respectively

The present findings have shown that microinjection of commonly used NSAIDs (diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam) in the ACC induces antinociception in an inflammatory pain model induced by intraplantar injection of formalin into one (right) hindpaw of rats. These data confirmed our previous results in an acute pain model with tail-flick and hot plate tests [1,6-9,12].

According to the recently established concepts, the mechanism producing NSAIDs analgesia can be due to blocking induction of prostaglandins and of involvement of endogenous opioid peptides [2,3,7,15]. We have recently clearly shown that systemic pre-treatment with naloxone completely prevented the analgesic effects of *i.p.* injected NSAIDs, in thermal paw withdrawal and mechanical paw withdrawal tests in the formalin model of pain [11].

In this study, we have revealed that pre- or post-treatment with naloxone and CTOP injected into the ACC significantly prevented or diminished NSAIDs-induced antinociception. These data support the role for the endogenous opioidergic descending pain control circuits. The latter consists of the brainstem pain modulatory periaqueductal grey – rostral ventro-medial medulla axis underscoring the strong convergence of antinociceptive mechanisms for non-opioid and opioid analgesics [2,3,15,16].

Conclusions. Similar to our previous studies, here we demonstrated that microinjection widely used non-opioid, NSAID analgesics, diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam injected into the rostral part of the ACC, induced antinociception in rats. The present findings support the concept that NSAIDs-evoked antinociception is mediated via descending endogenous opioid and cannabinoid systems.

Acknowledgement. The work was supported by the grant from Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (# 217148).

REFERENCES

- Gurtskaia G, Tsiklauri N, Nozadze I, Nebieridze M, Tsagareli MG Antinociceptive tolerance effects of NSAIDs microinjected into dorsal hippocampus // *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 2014; 15, art. 10 (doi: 10.1186/2050-6511-15-10).
- Heinricher MM, Fields HL. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall & Melzack's Textbook of Pain. 6th edition. (Eds. S.B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, D.C. Turk). Philadelphia: Elsevier, 2013, pp. 129-142.
- Heinricher MM, Ingram SL. The brainstem and nociceptive modulation. In: Science of Pain. (Eds. AI. Basbaum, MC. Bushnell). San Diego: Elsevier, 2009, pp. 593-626.
- Le Bars M., Gozariu M., Cadden S.W. Animal models of nociception // *Pharmacol. Rev.*, 2001; 53: 597–652.
- Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. San Diego, Academic Press, 1997.
- Tsagareli M.G., Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G. Tolerance to non-opioid analgesics is opioid-sensitive in nucleus raphe magnus // *Front. Neurosci.*, 2011; 5(7), article 92 (doi:10.3389/fnins.2011.00092).
- Tsagareli M.G., Tsiklauri N. Behavioral Study of 'Non-Opioid Tolerance'. New York: Nova Biomedical, 2012.
- Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Nozadze I., Abzianidze E. The central nucleus of amygdala is involved in tolerance to the antinociceptive effect of NSAIDs // *Health*, 2010; 2: 64–68.
- Tsagareli M.G., Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G. Tolerance effects of NSAIDs microinjected into central amygdala, periaqueductal grey, and nucleus raphe: Possible cellular mechanism // *Neural Regen. Res.*, 2012; 7: 1029-1039.
- Tsagareli N., Tsiklauri N., Kvachadze I., Tsagareli M. Antinociceptive tolerance to NSAIDs partially mediated via ante-

rior cingulate cortex of rats // Georgian Med. News, 2018; 25, (7-8): 120-125.

11. Tsiklauri N., Nozadze I., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. Antinociceptive tolerance to NSAIDs in the rat formalin test is mediated by the opioid mechanism // Pharmacol. Reports, 2017; 69: 168-175.

12. Tsiklauri N., Nozadze I., Pirkulashvili N. Cellular mechanisms of antinociceptive tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Systemic, Cellular and Molecular Mechanisms of Physiological Functions and Their Disorders. Chapter 26. New York, Nova Biomedical, 2016, pp. 339-362.

13. Tsiklauri N., Pirkulashvili N., Nozadze I., Nebieridze M., Gurtskaia G., Abzianidze E., Tsagareli M.G. Anti-nociceptive tolerance to NSAIDs in the anterior cingulate cortex is mediated via endogenous opioid mechanism // BMC Pharmacol. Toxicol., 2018; 19(1), article 2 (doi:10.1186/s40360-017-0193-y).

14. Tsiklauri N., Viatchenko-Karpinsky V., Voitenko N., Tsagareli M.G. Non-opioid tolerance in juvenile and adult rats // Eur. J. Pharmacol, 2010; 629: 68-72.

15. Vanegas H, Vazquez E, Tortorici V. NSAIDs, opioids, cannabinoids and the control of pain by the central nervous system // Pharmaceuticals, 2010, 3, 1335–1347.

16. Vazquez E, Escobar W, Ramirez C, Vanegas H. A non-opioid analgesic acts upon the PAG-RVM axis to reverse inflammatory hyperalgesia // Eur. J. Neurosci., 2007, 25, 471-479.

17. Xiao X., Zhang Y.-Q. A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain // Neurosci. Biobehav. Rev., 2018; 90: 200–211 (doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.022).

SUMMARY

NALOXONE AND CTOP BLOCK NSAIDS-INDUCED ANTINOCICEPTION IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX OF RATS

^{1,2}Tsagareli N., ¹Tsiklauri N., ^{1,2}Tsagareli M., ²Kvachadze I.

¹*Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Laboratory of Pain and Analgesia, Tbilisi;* ²*Tbilisi State Medical University, Department of Physiology, Georgia*

Anterior cingulate cortex (ACC), which is activated by noxious stimuli, is involved in pain processing, the neural mechanisms of the ACC involvement in affective pain have yet to be elaborated. To study relation antinociceptive effects induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with endogenous opioid system we treated experimental rats with opioid receptor antagonists, naloxone and CTOP in the ACC pre- and post-following microinjections with NSAIDs.

We measured nociceptive thermal paw withdrawal latencies and mechanical thresholds in rats' formalin test following microinjections of NSAIDs (diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam), saline or opioid receptor antagonists, naloxone and CTOP in the ACC.

Five minutes following intraplantar formalin injection all animals showed a significant reduction in thermal paw withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold compared to pre-baseline values. Fifteen minutes after formalin injection, diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam clearly showed antinociceptive effects of NSAIDs. When pretreated with naloxone and CTOP we found a significant

reduction of analgesic effects of NSAIDs as well as post-treatment of these completely abolished NSAIDs-induced antinociception.

We demonstrated that microinjection widely used non-opioid, NSAID analgesics, diclofenac, ketoprofen, ketorolac and lornoxicam injected into the rostral part of the ACC, induced antinociception in rats. The present findings support the concept that NSAIDs-evoked antinociception is mediated via descending endogenous opioid system.

Keywords: antinociception, formalin test, hyperalgesia, naloxone, CTOP, pain.

РЕЗЮМЕ

АНТИНОЦИЦЕПЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ НПВП БЛОКИРУЕТСЯ НАЛОКСОНОМ И СТОР В ПЕРЕДНЕЙ ЦИНГУЛЯРНОЙ КОРЕ КРЫС

^{1,2}Цагарели Н.М., ¹Циклаური Н.Д., ^{1,2}Цагарели М.Г., ²Квачадзе И.Д.

¹*Центр экспериментальной биомедицины им. И.С. Бериташвили, Лаборатория боли и анальгезии;* ²*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент физиологии, Грузия*

Передняя цингулярная кора (ПЦК) вовлечена в обработку боли, механизмы которой по сей день не до конца разработаны. Для изучения взаимосвязи антиноцицептивных эффектов, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), с эндогенной опиоидной системой авторы вводили крысам антагонисты опиоидных рецепторов (налуксон, СТОР-D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂) в ПЦК до и после микроинъекций НПВП в модели неострой боли у крыс, т.н., «тест на формалин».

Животным имплантировали направляющую канюлю в ПЦК и тестировали на антиноцицепцию после микроинъекций НПВП. Измеряли латентный период ноцицептивного рефлекса отдергивания лапы и порог механического давления после микроинъекций НПВП (диклофенак, кетопрофен, кеторолак и лорноксикам), физраствора или антагонистов опиоидных рецепторов налоксона и СТОР в ПЦК.

Спустя пять минут после подкожного введения формалина у всех животных обнаружено значительное снижение латентности отвода лапы и порога механического давления в сравнении с контрольными значениями. Спустя 15 минут после инъекции формалина, диклофенак, кетопрофен, кеторолак и лорноксикам четко проявили антиноцицептивную реакцию на НПВП. При предварительной обработке антагонистами опиоидных рецепторов налоксоном и СТОР обнаружено значительное снижение болеутоляющих эффектов НПВП. Микроинъекции этих же антагонистов после НПВП также снизили антиноцицептивные эффекты данных анальгетиков.

Полученные результаты показали, что микроинъекции широко используемых неопиоидных НПВП-анальгетиков, вводимых в ростральную часть ПЦК, вызывают антиноцицепцию у крыс. Настоящие данные подтверждают концепцию, что вызванная НПВП антиноцицепция опосредована нисходящей эндогенной опиоидной системой мозга.

რეზიუმე

ნალოქსონი და CTOP ბლოკავს არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით გამოწვეულ ანტიინფლემაციას

¹ნ. ცაგარელი, ¹ნ. წიკლაური, ^{1,2}მ. ცაგარელი, ²ი. კვაჭაძე

¹ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, ტკივილისა და ანალგეზიის ლაბორატორია; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფიზიოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

თავის ტვინის წინა ცინგულარული ქერქი აქტივდება მტკივნეული სტიმულებით, რისი მექანიზმები ჯერ კიდევ არ არის ბოლომდე დადგენილი. კვლევაში არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებით (აასპ) გამოწვეულ ანტიინფლემაციასა და ენდოგენურ ოპიოიდურ სისტემას შორის კავშირის დასადგენად ექსპერიმენტში ვირთაგეების წინა ცინგულარულ ქერქში ხდებოდა ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტების – ნალოქსონის და CTOP (μ -opioidi -D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂) შეყვანა.

ქცევითი ტესტების გამოყენებით გაანალიზებულია

ვირთაგეების თათის მოცილების ფარული პერიოდი და მექანიკური ზემოქმედების ზღურბლი აასპ-ის (დიკლოფენაკი, კეტოპროფენი, კეტოროლაკი, ლორნოქსიკამი), ფიზიოლოგიური ხსნარის (კონტროლი), ნალოქსონისა და CTOP-ის მიკროინექციებზე წინა ცინგულარულ ქერქში, ე.წ. ფორმალინის ტესტის მოდელში.

ფორმალინის თათქვეშა ინიექციიდან 5 წუთის გასვლის შემდეგ გამოვლინდა თერმული სტიმულის ფარული პერიოდისა და მექანიკური ზღურბლის სარწმუნო შემცირება, საკონტროლო მონაცემებთან შედარებით. ფორმალინის შეყვანიდან 15 წუთის შემდეგ აასპ-ის მიკროინექციებმა ცინგულარულ ქერქში გამოიწვია სტატისტიკურად სარწმუნო ანტიინფლემაციური ეფექტი. საყურადღებოა რომ, ოპიოიდური რეცეპტორების ანტაგონისტების – ნალოქსონისა და CTOP-ის მიკროინექციებმა ცინგულარულ ქერქში როგორც აასპ-ის შეყვანამდე, ისე შეყვანის შემდეგ მკვეთრად დათრგუნა აასპ-ის ანალგეზიური მოქმედება.

მიღებული შედეგები ადასტურებს მოსაზრებას, რომ თავის ტვინის ენდოგენური ოპიოიდური სისტემა ჩართულია აასპ-ით გამოწვეულ ანალგეზიაში, რაც ზურგის ტვინზე ტკივილის დადამაკალი ოპიოიდური სისტემის გააქტივებით ხორციელდება.

THE SPECIFIC FEATURES OF CELL DEATH OF CIRCULATING NEUTROPHILS IN A SETTING OF EXPERIMENTALLY INDUCED CRUSH SYNDROME

¹Pylypchuk T., ²Delibashvili D., ¹Usynskyi R., ¹Kozak K., ¹Maruschak M., ¹Krynytska I., ²Tskhvediani N.

¹I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Due to the dramatic increase in natural disasters, hostilities, man-made disasters and motor vehicle accidents seen in recent decades, the studies of crush syndrome (CS), a dangerous complication of direct injury, damage or compression have acquired special significance [14]. The principal clinical manifestation of crush syndrome includes rhabdomyolysis, a condition characterized by destruction of skeletal muscles with subsequent release of intracellular enzymes into general circulation and by systemic complications [7,8]. Although extensive muscle trauma classically occurs in casualties of mass disasters, muscle crush injury may also occur after penetration into muscle by high-velocity projectiles, blunt external trauma, or even by gravity during prolonged immobilization in comatose patients after head trauma or alcoholic or drug overdose [19].

A number of authors identify groups of individuals with higher risk for rhabdomyolysis; these include obese patients, subjects taking lipid-lowering drugs, people with drug abuse and postoperative patients [3,9,10]. Although the overall incidence of trauma-induced CS is as low as 0.1 per 10,000 of population (according to the 2015 data of National Center for Health Statistics), which makes it one of the least common traumatic injuries, the hazard of CS lies in the high incidence of hemodynamic and metabolic complications, which call for an early diagnosis of this syndrome.

From the pathophysiological point of view, the rupture of muscle cells releases myoglobin, which is converted into met-myoglobin and ultimately into acid hematin, which is released into the circulation. The local ischemia secondary to occlusion of muscular micro- and macrocirculation causes the release of sodium, calcium and fluid, leading to increased volume and distention of muscle fibers. Also, there is ATP depletion and activation of nitric oxide, the latter leading to vasodilatation in the muscles and to aggravation of hypotension [17]. Reperfusion will impair the mechanism of sodium-potassium-ATPase, resulting in the release of myoglobin degradation products, lactic acid, uric acid and muscular enzymes into the circulation, further complicating the course of the post-injury period [6]. Renewal of circulation in the injured and ischemized area is accompanied by a release of free oxygen radicals from the activated neutrophils, which leads to oxidative processes [12]. This in turn leads to destruction of the cell membrane and cellular lysis [4].

Therefore, the objective of this work was to evaluate the specific features of cell death of neutrophils in rat blood as they changed with time using the model of endogenous toxemia formed in a setting of crush syndrome.

Material and methods. The experimental studies were conducted on 40 nonlinear mature white male rats weighing 180-200 g, which were distributed into the following five groups: the

intact group (n=8) and four experimental groups (1, 3, 7 and 14 days of observation, respectively) with 8 animals for each duration of observation.

The selected durations of the study were consistent with the generally accepted periods of crush syndrome development: early period (1 to 3 days), intermediate period (3 to 7 days) and late (restorative) period (7 to 21 days) [13].

All manipulations with experimental animals were performed in compliance with applicable regulations and according to European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [5].

The experiments were carried out under deep anesthesia using intraperitoneal administration of ketamine hydrochloride (at 100 mg/kg of body weight). The left hind limb of the rat was subjected to the mechanical pressure for 4 hours, using an apparatus designed for this purpose at the Department of Functional and Laboratory Diagnostics of the I. Horbachevsky Ternopil State Medical University.

The compressed area was 4 cm² with a compressive force of 4.25 kg/cm² [19]. The integrity of large vessels and bony structures of the lower extremity was preserved. In this manner, the animals were used as models for crush syndrome of medium intensity.

Whole blood was used for the investigation. Neutrophils were isolated by gradient centrifugation; 4 mL volume of blood was collected into sterile test tubes containing 3% EDTA solution (EDTA to blood in a proportion of 1:20). In order to sediment red blood cells (RBCs) and to obtain a suspension of white blood cells (WBCs), a 10% solution of gelatin (10:1) was added to the test tube; the tube was allowed to stand for 30 minutes at a temperature of 37 °C. The isolated and suspended WBCs were washed once with a 0.85% solution of sodium chloride, centrifugating for 10 minutes at 1,500 rpm. Neutrophils were isolated on a double density gradient of sterile solutions of Ficoll-Urografin. The density of the upper layer of the gradient was 1.075–1.077 and the density of the lower layer of the gradient was 1.093–1.095. The volume of each layer of the gradient was 1.5 mL. In 30 minutes post-centrifugation at 1,500 rpm, the interphase between the two layers of density gradients contained a layer of granulocytes with a purity of 96 to 98%; mononuclear cells accounted for 2 to 4%. The cells were carefully collected,

transferred into sterile centrifuge tubes, triple washed with sterile 0.85% sodium chloride solution and diluted with the same solvent to the concentration of 5×10⁶ cells/mL. The suspension of isolated neutrophils was mixed with an equal volume of 0.4% trypan blue solution; 5 minutes later the suspension was examined under a light microscope at high magnification. Healthy viable neutrophils are round-shaped and have a characteristic pale purple color and a distinct cytoplasmic membrane. The damaged cells are stained with a vital dye and have a dark blue color and irregular shape. We worked with cell suspensions where degree of coloration of cells did not exceed 25%.

In order to assess apoptosis levels, the neutrophils were re-suspended in a pre-diluted (1:10) binding buffer from the ANNEXIN V FITC assay kit (manufactured by Beckman Coulter, USA). The investigators sampled 100 µL of cell suspension to a test tube and added 5 µL of ANNEXIN FITC and 5 µL of propidium iodide (PI). The cells were then mixed and incubated at room temperature in a binding buffer. Unlabeled cells were used as negative controls. The tests were performed with a Beckman Coulter (US) fluorescence-based flow cytometry device using the device's own software. Test results were expressed as a percentage of cells, which have bound with either FITC Annexin V or PI. The cells are alive when they are both FITC Annexin V-negative and PI-negative; when the cells are FITC Annexin V-positive, they are at the stage of apoptosis and when they are PI-positive, they are at the stage of necrosis [11].

Statistical processing of digital data was performed by means of such software as Excel (by Microsoft, USA) and STATISTICA 6.0 (by Statsoft, USA) using nonparametric (distribution-free) methods of data assessment. The median and the quartiles of Me distribution [Q₂₅–Q₇₅] have been calculated. The significance of differences between independent quantitative variables was determined using Mann-Whitney U-test.

Results and their discussion. The results of the study suggest an increase in death of neutrophils in the blood of rats in a setting of experimentally induced crush syndrome. The percentage of circulating neutrophils with signs of apoptosis was found to be significantly increased on all days of observation; in particular, there was a 2.5-fold superiority on Day 1, a 3.9-fold superiority on Day 3, a 4.2-fold superiority on Day 7 and a 3.3-fold superiority on Day 14 compared to the control group

Table 1. The parameters of cell death in the blood of rats in a setting of experimentally induced crush syndrome, Me [Q₂₅–Q₇₅]

Parameter	Group of animals				
	Control, n=8	Day 1, n=8	Day 3, n=8	Day 7, n=8	Day 14, n=8
Neutrophils without signs of death, %	96.86 [96.24; 97.46]	91.15 [90.40; 91.94] p ₁ <0.05	87.45 [86.30; 88.61] p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	87.29 [86.22; 88.54] p ₁ <0.05 p ₃ >0.05	90.42 [89.80; 91.35] p ₁ <0.05 p ₄ <0.05
Neutrophils with signs of apoptosis, %	2.67 [2.26; 3.32]	6.78 [6.10; 7.44] p ₁ <0.05	10.36 [9.47; 11.56] p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	11.09 [10.47; 12.08] p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	8.76 [7.82; 9.60] p ₁ <0.05 p ₄ <0.05
Neutrophils with signs of necrosis, %	0.47 [0.32; 0.68]	2.07 [1.92; 2.17] p ₁ <0.05	2.19 [1.93; 2.26] p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	1.62 [1.42; 1.95] p ₁ <0.05 p ₃ <0.05	0.82 [0.64; 0.99] p ₁ <0.05 p ₄ <0.05

note: p₁ - the changes were significant compared to the control group; p₂ - the significance of changes in rats from Day 1 of observation to Day 3 of observation; p₃ - the significance of changes in rats from Day 3 of observation to Day 7 of observation; p₄ - the significance of changes in rats from Day 7 of observation to Day 14 of observation

of animals (Table 1). A noteworthy detail is that on Days 3 and Day 7 of observation the percentage of apoptotic cells in the blood was 52.9% and 63.7%, respectively, higher compared to Day 1 ($p<0.01$).

Another parameter to change in CS was necrosis of blood neutrophils. The percentage of circulating neutrophils with signs of necrosis was found to be significantly increased on all days of observation; in particular, there was a 4.4-fold superiority on Day 1, a 4.6-fold superiority on Day 3, a 3.4-fold superiority on Day 7 and a 1.7-fold superiority on Day 14 compared to the control group of animals (Table 1). Of note, the percentage of necrotic cells in blood was significantly higher on Days 1 and 3 of observation compared to Days 7 and 14 ($p<0.01$).

In rats with experimentally induced CS, the changes in circulating apoptotic neutrophils were found to develop in a direction different from the changes in circulating necrotic neutrophils. Thus, on Days 1 and on Day 3 neutrophils with necrotic alterations exceeded apoptotic neutrophils by 185.6 % and 75.6 %, respectively ($p<0.01$) (Fig.). However, on Day 7 and on Day 14 neutrophils with apoptotic alterations exceeded necrotic neutrophils by 71.6 % and 153.4 %, respectively ($p<0.01$).

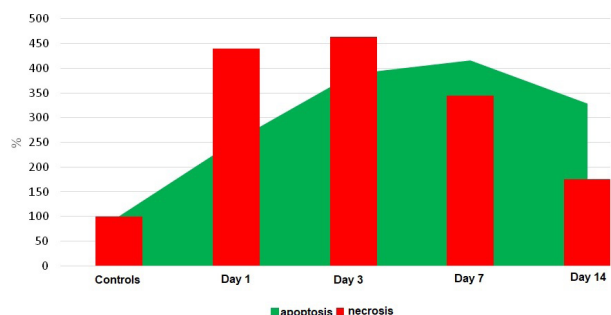


Fig. A comparison of the percentage of apoptosis/necrosis in blood neutrophils of rats with crush syndrome.

Reactive oxygen species (ROS) play an important protective role in the living organism. However, overproduction of these molecules may lead to cell damage via peroxidation of fatty acids and production of malondialdehyde, potentially causing polymerization of proteins and DNA [18]. A prior study has demonstrated a significant increase in ROS production by neutrophils in rat blood on all days of observation; in part, a 2.8-fold superiority on Day 1, a 3.4-fold superiority on Day 3, a 3.3-fold superiority on Day 7 and a 3.0-fold superiority on Day 14 relative to the control group of animals (16.76 [15.33; 18.60]%). In order to measure levels of ROS production by circulating neutrophils on a flow cytometer, a blocked fluorescence dye was used (dichlorofluorescein diacetate [DCFDA], manufactured by Sigma Aldrich, USA) [1].

Analysis of correlations between the levels of apoptosis/necrosis and reactive oxygen species suggests a close relationship

between ROS and the launch of apoptotic death of neutrophils during the 1–7 days of observation ($p<0.05$) (Table 2). A significant, direct and strong correlation was found to exist between the percentage of ROS and the levels of necrotic neutrophils during the first 3 days of observation.

Oxidative stress is known to play an important role in the pathogenesis of CS. Activation of neutrophils in the damage zone leads to overproduction and release of oxygen radicals [20]. We believe that the increase in ROS production by circulating white blood cells (an increase in hydrogen peroxide in particular), which was found in a setting of experimentally induced CS, is due to stimulation by the phagocytized cells and due to stimulation of mitochondrial and microsomal activity. Hydrogen peroxide has the properties of a weak oxidant, seen in particular in the presence of reduced ions of variable valence metals. At that, a highly reactive hydroxyl radical is formed, which, in quite high concentrations, may damage cellular molecules and destroy nucleic acids (exerting both mutagenic and lethal effects), inactivate enzymes and initiate reactions of lipid peroxidation, ultimately resulting in cell death [16].

At the stage of initiation of cell apoptosis, an important role belongs to mitochondria, which simultaneously act as targets and as producers of ROS. The research of recent years has confirmed that, in addition to their energetic function, mitochondria receive, coordinate and produce pro-apoptotic signals [2]. In CS, activation of free radical oxidation induces impairment of mitochondrial membrane permeability, resulting in lower levels of cellular respiratory control, amplification of ROS production, release of cytochrome C and caspase activation, ultimately in apoptotic cell death [21]. The fact that CS could be viewed as an oxidative stress-mediated condition with mitochondria as primary targets has also been reported in the study by Plotnikov et al. [15].

The results obtained in this study suggest an increase in apoptotic and necrotic processes in a setting of CS from the first day of the experiment through the end of observation; that said, the role of ROS in various forms of cell death has been positively established. Free oxygen radicals had a strong direct correlation with both apoptotic neutrophils and necrotic neutrophils on Day 1 and on Day 3 of observation. However, on Day 7 this relationship remained only between ROS and the percentage of apoptotic neutrophils; by Day 14 of the experiment the latter correlation was also lost. The data obtained in the study suggest a significant impact of ROS on cell death of neutrophils in a setting of CS. However, other mechanisms to launch apoptosis/necrosis in the condition under study should not be neglected. The results that we have obtained also confirm the development of inflammation, reaching its peak on Day 3, when synthesis and secretion of interleukins is activated through necrosis of neutrophils.

Conclusion. The simulation of endotoxemia occurring in a setting of crush syndrome in rats is accompanied by an increase in the percentage of neutrophils with signs of apoptosis and necrosis on all days of observation compared to controls. Reactive

Table 2. Correlations between cell death of neutrophils and the percentage of reactive oxygen species in rats with induced crush syndrome

Correlations		Day 1	Day 3	Day 7	Day 14
	Correlation coefficient, r_{xy}				
Neutrophils with signs of apoptosis, %	The percentage of reactive oxygen species, %	0.81; $p<0.05$	0.83; $p<0.05$	0.74; $p<0.05$	0.56; $p>0.05$
Neutrophils with signs of necrosis, %		0.75; $p<0.05$	0.86; $p<0.05$	0.60; $p>0.05$	0.33; $p>0.05$

note: p is the significance of the correlation coefficient

oxygen species initiate apoptotic death of neutrophils on Day 1 ($r_{xy}=0.81$), Day 3 ($r_{xy}=0.83$) and Day 7 ($r_{xy}=0.74$), $p<0.01$ and necrotic death on Day 1 ($r_{xy}=0.75$) and Day 3 ($r_{xy}=0.86$) of the experiment in rats with crush syndrome.

REFERENCES

1. Bass D.A., Parce J.W., Dechatelet L.R., et al. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation // *J. Immunol.* 1983; 130 (4): 1910-17.
2. Bra M., Kivivan B., Suzin S. Mitochondria in programmed cell death: various mechanisms of death // *Biochemistry* 2005; 70(2):284-293.
3. Chakravarty S., Sarma D.R., Patel A.G. Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review // *Obes Surg* 2013;23(8):1333-40.
4. Criddle L.M. Rhabdomyolysis: Pathophysiology, recognition, and management // *Critical Care Nurse* 2003;23:14-30.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe. Strasbourg 1986; 123:52.
6. Genthon A., Wilcox S. R. Crush syndrome: a case report and review of the literature // *The Journal of Emergency Medicine* 2014;46(2):313-19.
7. Giannoglou G.D., Chatzizisis Y.S., Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis // *Eur J Intern Med* 2007;19(2):90-100.
8. Huerta-Alardin A.L., Varon J., Marik P.E. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis — an overview for clinicians // *Crit Care* 2005;9(2):158-69.
9. Iwera R.B., Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis // *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(3):363-71.
10. Landau M.E., Kenney K., Deuster P., Campbell W. Exertional rhabdomyolysis: a clinical review with a focus on genetic influences // *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13(3):122-36.
11. Maianski N. A., Maianski A. N., Kuijpers T. W. , Roos D. Apoptosis of neutrophils // *Acta Haematol* 2004;111(1-2):56-66.
12. Maruschak M., Lisnianska N., Krynytska I., Chornomydz I. The mechanisms of apoptosis initiation in rats with chronic enterocolitis combined with streptozotocin-induced diabetes // *Georgian Med News* 2017; 270:125-130.
13. Нечаев Э.А., Ревской А.К., Савицкий Г.Г. Синдром длительного сдавления: руководство для врачей. М.: Медицина, 1993; 208.
14. Оникиенко С.Б., Земляной А.В., Попов В.И., Листопадов Ю.И. Средство На Основе Белка Теплового Шока-70 Для Защиты От Травматического Токсикоза, Повышения Устойчивости К Травме И Кровопотере// *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии* . – 2014. - №2. – с. 116-119.
15. Plotnikov E.Y., Chupyrkina A.A., Pevzner I.B., Isaev N.K., Zorov D.B. Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney's mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:796-803.
16. Polumbryk M., Sovko M., Omelchenko Ch., Kolotusha T. Proantioxidant system of human body, oxidative stress, its effect and ways of overcoming. ii. mechanism of action of natural and synthetic antioxidants and drugs // *Scientific Works of NUFT* 2015; 21(3):192-202.
17. Rajagopalan S. Crush Injuries and the Crush Syndrome // *Medical journal, Armed Forces India* 2011;66(4), 317-20.
18. Reznikov O.H., Polumbryk O.M., Balion Y.H., Polumbryk M.O. Pro- and antioxidant systems and pathological processes in humans // *Bulletin of National Academy of Sciences of Ukraine* 2014; 10:17-29.
19. Rubinstein I., Abassi Z., Coleman R., Milman F., Winaver J., Better O.S. Involvement of Nitric Oxide System in Experimental Muscle Crush Injury // *J Clin Invest* 1998; 101(6):1325-1333.
20. Sahjian M., Frakes M. Crush injuries: pathophysiology and current treatment // *Nurse Pract* 2007;32:13-8.
21. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y. Proximal tubular cytochrome c efflux: determinant, and potential marker, of mitochondrial injury // *Kidney Int* 2004;65:2123-34.

SUMMARY

THE SPECIFIC FEATURES OF CELL DEATH OF CIRCULATING NEUTROPHILS IN A SETTING OF EXPERIMENTALLY INDUCED CRUSH SYNDROME

¹Pylypchuk T., ²Delibashvili D., ¹Usynskiy R., ¹Kozak K., ¹Maruschak M., ¹Krynytska I., ²Tskhvediani N.

¹I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine; ²Tbilisi State Medical University, Georgia

Although the overall incidence of trauma-induced crush syndrome (CS) is as low as 0.1 per 10,000 of population, which makes it one of the least common traumatic injuries, the hazard of CS lies in the high incidence of hemodynamic and metabolic complications, which call for an early diagnosis of this syndrome. This paper reports the specific features of cell death of neutrophils in rat blood as they changed with time using the model of endogenous toxemia formed in a setting of crush syndrome. To assess apoptosis/necrosis in neutrophils ANNEXIN V FITC assay kit (manufactured by Beckmann Coulter, USA) was used. The results obtained in this study suggest an increase in apoptotic and necrotic processes in a setting of CS from the first day of the experiment through the end of observation. Also we have found a significant impact of reactive oxygen species generation on neutrophils death in a setting of CS. However, other mechanisms to launch apoptosis/necrosis in case of experimental crush syndrome should not be neglected.

Keywords: experimental crush syndrome, apoptosis/necrosis, cell death.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ГИБЕЛИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НЕЙТРОФИЛОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КРАШ- СИНДРОМА

¹Пилипчук Т.П., ²Делибашвили Д.Г., ¹Усинский Р.С., ¹Козак Е.В., ¹Марущак М.И., ¹Криницкая И.Я., ²Цхведиани Н.В.

¹Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского"; ²Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Общая частота синдрома длительного сдавления (СДС), вызванного травмой, составляет всего 0,1 на 10000 насе-

ления, что причисляет его к наименее распространенным травматическим повреждениям. Однако, опасность СДС заключается в высокой частоте гемодинамических и метаболических осложнений, которые обуславливают необходимость ранней диагностики этого синдрома. В статье сообщается об особенностях гибели нейтрофилов в крови крыс в динамике моделирования эндогенной токсемии, сформированной в условиях СДС. С целью оценки признаков апоптоза/некроза в нейтрофилах использован набор для анализа

ANNEXIN V FITC (производства Beckmann Coulter, США). Результаты исследования, свидетельствуют об увеличении апоптотических и некротических процессов в условиях СДС с первого дня эксперимента до конца наблюдения. Обнаружено также значительное влияние генерации активных форм кислорода на гибель нейтрофилов в условиях СДС. Однако, не следует пренебрегать другими механизмами инициации апоптоза/некроза в случае синдрома длительного сдавления.

რეზიუმე

ცირკულირებადი ნეიტროფილების სიკვდილის თავისებურებები ექსპერიმენტული კრამ-სინდრომის დროს

¹ტ. პილიპუკი, ²დ. დელიბაშვილი, ¹რ. უსინსკი, ¹ე. კოზაკი, ¹მ. მარუშაკი, ¹ი. კრინციკაია, ²ნ. ცხველიანი

¹ი. გორბანევსკის სახ. ტერნოპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა;
²ზობილის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

ტრამეით გამოწვეული ხანგრძლივი ზეწოლის სინდრომის (ხსს) სისშირე შეადგენს დაახლოებით 10 შემთხვევას 10000 მოსახლეზე, რითაც ის ერთ-ერთი ყველაზე ნაკლებად გავრცელებული ტრამეული დაზიანებაა. მიუხედავად ამისა, მეტად მნიშვნელოვან საშიშროებას წარმოადგენს ხსს-ის დროს მიმდინარე ჰემოდინამიკური და მეტაბოლური გართულებები, მათი თავიდან აცილებისთვის კი აუცილებელია ამ სინდრომის ადრეული დიაგნოსტიკა. სტატიაში დინამიკაში არის აღწერილი ცირკულაციაში მყოფი ნეიტროფილების სიკვდილი ვირთავების სისხლში მოდელირებული ენდოგენური ტოქსემიის დროს.

ნეიტროფილების აპოპტოზ/ნეკროზის შესაფასებლად გამოყენებული იყო Beckmann Coulter-ის ფირმის ანალიზების ნაკრები “ANNEXIN V FITC” (აშშ). კვლევის შედეგად დადასტურდა, რომ ნეიტროფილების აპოპტოზურ/ნეკროზული პროცესები ძლიერდება ექსპერიმენტული ხსს-ის პირველი დღიდან დაკვირვების ბოლომდე. ნეიტროფილების სიკვდილზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ხსს-ის დროს გამონთავისუფლებული ჟანგბადის აქტიური ფორმები. ამავე დროს ყურადსაღებია ხსს-ის დროს განვითარებული აპოპტოზ/ნეკროზის სხვა მექანიზმებიც.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT TECHNIQUES OF LASER POLARIMETRY FOR DETERMINATION OF TIME OF DEATH IN THE STUDY OF POLYCRYSTALLINE FILMS OF CEREBROSPINAL FLUID

Garazdiuk M., Vanchuliak O. Garazdiuk O., Rak M., Grynchuk V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine

The estimation of death coming prescription (DCP) is one of the most significant issue nowadays and is not completely solved in a forensic-medical practice. This is one of the most important question that faces a medical examiner during the examination of the corpse right at the scene of death. [1-4] In addition, the solution of this problem requires a total consideration of all aspects of tanatogenesis, an introduction to forensic medical practice, the latest achievements in medicine, chemistry, physics, and forensics. The DCP estimation is also complicated by the fact that post-mortem processes that occur in the tissues of the body, are affected by a significant number of exo - and endogenous factors such as environmental conditions, the death cause, the anthropological features of human age.

There are many methods of studying of biological tissues (BT) and fluids of the human body in forensic practice these days that allow to detect and explore those pathological conditions that were a prerequisite of death or led to it, and to estimate the DCP.

The most promising biological objects for the DCP estimation are the relatively isolated liquids: the vitreous body, synovial and cere-

brospinal fluid. The effectiveness of methodology of the biochemical composition of both vitreous and synovial fluid study has been proved [1,10]. At the same time there is no data both in local and foreign bibliography concerning the possibility of comprehensive multifunctional objective monitoring of some changes in biochemical and polycrystalline structures of the cerebrospinal fluid (CSF) of a person. The obtained data may contribute to the improvement and expansion of functional capabilities of the biochemical and biophysical methods for comprehensive study of DCP to improve its accuracy, especially during the first 6-8 hours.

The principle of establishing the DCP by using laser polarimetric methods lies in the fact that in the postmortem period the temporal change of the molecular complexes occurs, which form the polycrystalline network [5-8,11]. Due to this the structure of the polarization (polycrystalline network) and fluorescence (concentration of molecular complexes) microscopic images of liquor films changes. According to this, the amount of statistical moments of 1st – 4th orders changes. While conducting a time monitoring of such change, one can identify the DCP within the

duration of such changes and the inclination of the correspondent time dependencies of the statistical moments amount.

The aim of our work was to develop a complex of forensic objective criteria to improve the accuracy of DCP estimation at the long - and short-term time intervals on the basis of complex direct and large-scale selective statistical data analysis of the polarization-correlation and fluorescence mapping of microscopic images of polycrystalline films (PF) of cerebrospinal fluid from a human cadaver.

Material and methods. The object of study is PF of cerebrospinal fluid, taken from 75 cadavers of both sexes (main study group) aged from 33 to 91-year with pre-known time of death coming ranged from 1 to 43 h, and 20 healthy volunteers (control group). The selection of liquor was carried out using the suboccipital puncture method taken from the cerebellomedullary cistern [9]. Healthy volunteers had their liquor taken before surgery during spinal anesthesia. To the main group the liquor was taken from corpses who died from cardiovascular disease – 60 (80%) cases, pulmonary tuberculosis – 8 (10.67%) cases,

tumors of the gastrointestinal tract – 7 (9.33%) cases. Concerning the time that passed after death, the selection is as follows: 1-8 h – 15 (20%) cases, 8-16 h – 14 (18.67%) cases, 16-24 h – 15 (20%) cases, 24-32 h – 16 (21.33%) cases, 32-40 h – 15 (20%) cases.

Measuring the coordinate allocation (two-dimensional measurements in the plane of the samples of polycrystalline films of liquor) meanings of parameters of polarization in the points of microscopic images was carried out at the location of the standard stokes-polarimeter and its modifications (Fig. 1-3) by the following methods [6-8,11]:

1. Two-dimensional polarimetry of PF of CSF (Fig. 1):

- stokes-polarimetry in different spectral ranges of optical radiation – identification of coordinate allocation of meanings of azimuth and ellipticity of polarization;

- Stokes-correlometry – identification of coordinate allocation of meanings of complex degree of mutual polarization (CDMP), which characterizes the coherence of the polarization conditions at different points in the microscopic image.

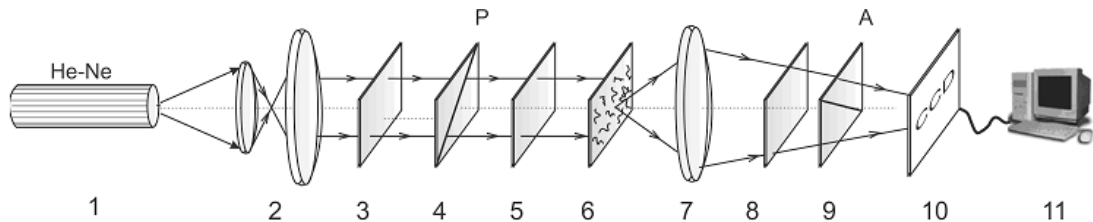


Fig. 1. The optical scheme of the standard stokes-polarimeter, where 1 – He-Ne laser; 2 – collimator; 3,5,8 – stationary quarter-wave plates; 4, 9 – polarizer and analyzer, respectively; 6 – PPL; 2, 7 – polarization microlenses; 10 – CCD camera; 11 – personal computer

2. Stokes-polarimetry of microscopic images of CSF PF with spatial-frequency filtering (Fig. 2).

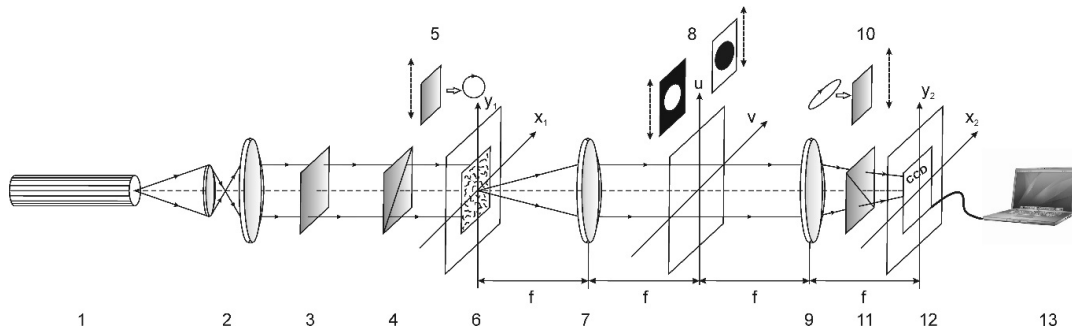


Fig. 2. The optical scheme of the stokes-polarimeter with the use of spatial-frequency filtration, where 1 – He-Ne laser; 2 – collimator; 3 – stationary quarter-wave plate; 5, 10 – mechanically movable quarter-wave plates; 4, 11 – polarizer and analyzer, respectively; 6 – PPL; 7, 9 – polarization polarization microlenses; 8 – low and high frequency filters-diaphragms; 12 – CCD camera; 13 – personal computer

3. Fluorescent stokes-polarimetry of microscopic images of CSF PF (Fig. 3).

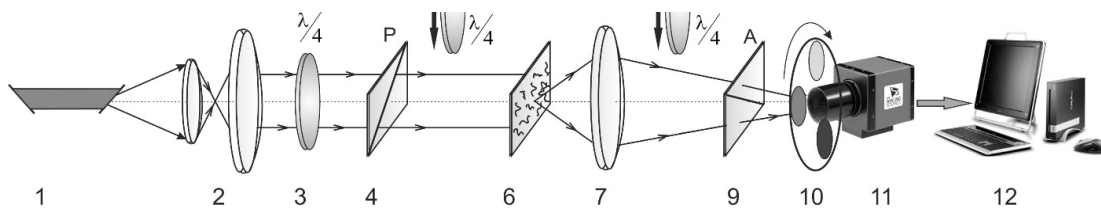


Fig. 3. The optical scheme of the modified stokes-polarimeter for autofluorescent biological layers study, where 1 – He-Ne laser; 2 – collimator; 3 – stationary quarter-wave plate; 5, 8 – mechanically movable quarter-wave plates; 4, 9 – polarizer and analyzer, respectively; 6 – PPL; 7 – polarization microlenses; 11 – CCD camera; 12 – personal computer

The principle of the laser polarimeter work, measuring methods of coordinate allocations of polarization parameters and the algorithm of DCP estimation are shown in several research works [5-8,11].

Results and thier discussion. It should be noted that polarizing microscopy carries some information about the degree of sequence and crystallization of biological layers structure [5,11]. In the case of our research, the information is about the degree of orientation and concentration of biochemical crystals of liquor-albumin, globulin, collagen fibers, etc. As for the autofluorescence microscopy – its data is carrying some other information: the concentration of molecular complexes of proteins, NADH, flavines, porphyrins and others [6,11].

For the objective and informative estimation of the structure of microscopic images of CSF PF the MATLAB program was used, which calculated the statistical moments of the 1st – 4th orders ($M_{1,2,3,4}$), which characterize the average, dispersion, asymmetry and sharpness of the peak coordinate allocations of polarization and fluorecence maps images of cerebrospinal fluid films.

To improve the accuracy and objectiveness of estimation the DCP the stokes-polarimetry (measurement and evaluation of coordinate allocations of the azimuth and ellipticity of polarization), and stokes-correlometry (estimation of the coordinate allocations of CDMP), autofluorescence polarimetry have been used consequently.

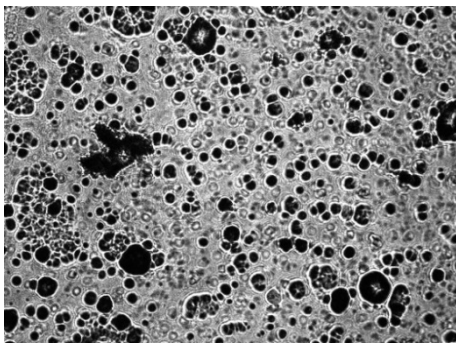


Fig. 4. Polarizational microscope image of a polycrystalline film of cerebrospinal fluid

The distinction between polarization and autofluorescence image is that of the polarization image carries information about the coordinate allocation of the polycrystalline structure of the liquor film in the form of allocations of azimuth and ellipticity of polarization, which are estimated by the direction of the crystal and the concentration of its molecular structure (Fig. 4). Autofluorescence image carries some information about the intensity of re-emission of molecular complexes of the liquor film at its irradiation by a blue laser. On this basis one judges the concentration of molecular complexes of proteins, NADH, flavines, porphyrins, etc.

First of all, the research was carried out by using the stokes-polarimetry. All the statistical moments of the 1st - 4th orders that characterize the allocation of the azimuth meaning of the polarization microscopic image of CSF PF, different from zero. The measurements of each of the statistical moments change individually with the increasing time after a sample of CSF.

The greatest range of changes acquire the statistical moments of the 3rd (an increase of 3.09 times) and 4th (an increase of 2.83 times) orders, characterizing the asymmetry and histogram excess of the allocation of random meanings of the azimuth of polarization microscopic image of CSF PF (Table 1).

So, the statistical analysis of time changes of coordinate allocations of the azimuth of polarization microscopic image of cerebrospinal fluid PF found the sensitivity of the asymmetry and excess of such allocations to the decrease optical activity of molecular compounds of albumin, globulin, glucose with increasing time of observation after the fluid sample.

For the possible accuracy improvement of DCP the spatial-frequency filtering for separation of large - and small-scale components was used. Microscopic image of the polycrystalline films of the liquor consists of structural fragments with a wide range of sizes from $2\mu\text{m}$ to $2000\mu\text{m}$. A slow temporal change of polycrystalline structures is more common for large-scale fragments. Accordingly, the interval of DCP estimation is increasing. However, the accuracy decreases. For the small fragments, it works opposite. Therefore, for one sample, one can change the intervals and accuracy of DCP (Figs. 5,6).

Table 1. Statistical moments of the 1st-4th orders that characterize the allocations of the azimuths of polarization images of polycrystalline films of cerebrospinal fluid

Statistical moments	The control group	Cause of death	
	healthy volunteers (n=30)	pathology of the circulatory system (n=30)	alcohol poisoning (n=30)
Average, M_1	0,21±0,011	0,12±0,007	0,14±0,009
P_1		p<0,05	p<0,05
P_2		p>0,05	
Dispersion, M_2	0,18±0,009	0,11±0,006	0,13±0,007
P_1		p<0,05	p<0,05
P_2		p>0,05	
Asymmetry, M_3	0,31±0,017	1,03±0,054	1,23±0,063
P_1		p<0,001	p<0,001
P_2		p<0,05	
Excess, M_4	0,24±0,012	0,92±0,047	1,15±0,063
P_1		p>0,05	p>0,05
P_2		p<0,001	

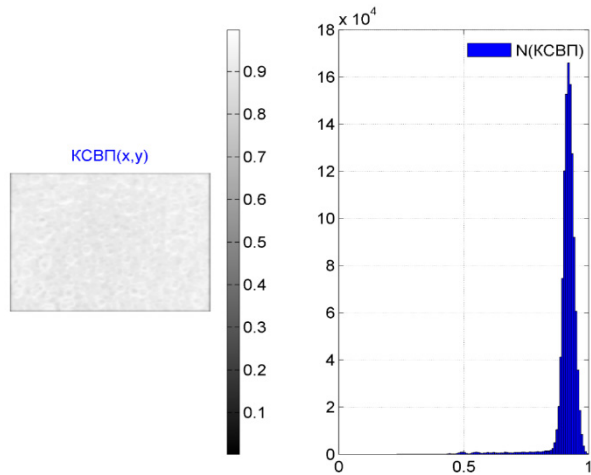


Fig. 5. The coordinate structure (the left part) and histogram of allocation (the right part) of random meanings of complex degree of mutual polarization microscopic image of a large-scale component of the polycrystalline films of the cerebrospinal fluid. The prescription of death is of 12 hours

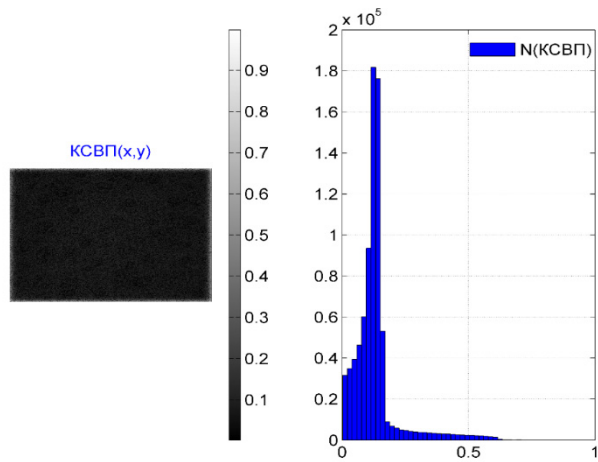


Fig. 6. The coordinate structure (the left part) and histogram of allocation (the right part) of random meanings of complex degree of mutual polarization microscopic image of a small-scale component of the polycrystalline films of the cerebrospinal fluid. The prescription of death is of 12 hours

For the spatial-frequency components allocated to the large-scale polarization map of the azimuth microscopic image of CSF PF a slightly lower temporal sensitivity of the statistical moments of the 3rd and 4th orders is applied. This can be explained by the fact that this component of the polarization map characterizes the optical

manifestation primarily of large-scale optically anisotropic molecular structures, which mainly form elliptically polarized radiation at the points a polycrystalline network of CSF film.

A comparative analysis of the measurement of the given statistical moments showed the highest temporal sensitivity of the asymmetry (increase of 1.94 times) for polarimetry allocations of the azimuth and excess (increase of 2.68 times) to biochemical changes in the optical anisotropy of small-scale optically active compounds of CSF PF.

So, we can say that additional spatial-frequency filtration of polarization-inhomogeneous images of CSF PF improves the sensitivity time monitoring of biochemical changes of optically active molecular compounds (Table 2).

The data analysis of a two-dimensional mapping of the polarization ellipticity of microscopic image of CSF PF showed a slightly lower sensitivity of this method to temporal changes in the polycrystalline network. As in the case with the mapping of the polarization azimuths, the greatest range of changes acquire the statistical moments of the 3rd and 4th orders. However, the range of their change is somehow less: the asymmetry increases in 2.12, and the excess in 2.42 times. Therefore, the statistical analysis of time changes of coordinate allocations of ellipticity polarization of microscopic image of CSF PF requires some improvement by additional spatial-frequency filtering.

The results showed an increase in the sensitivity of the polarization mapping of CSF PF by detecting optical manifestations of a large-scale dual beam refractive crystal structures of albumin, fibrin. This fact is shown by the increase of the range of changes of the meanings of the statistical moments of higher orders which characterize the histogram allocations of the meanings of ellipticity of the polarization microscopic image of the needle polycrystalline film of CSF networks: the asymmetry increases to 2.52 times, the excess to 3,06.

The statistical analysis of the small-scale component map of polarization ellipticity showed the following sensitivity time monitoring of biochemical changes of the polycrystalline structure film of CSF comparing to figures of the large-scale Fourier analysis of polarization-inhomogeneous microscopic image of the sample: statistical moment of the 3rd order increases to 2.36 times, the 4th – to 2,35.

The mapping of the allocation of polarization ellipticity turned out to be promising for temporal monitoring of the large-scale structure of needle polycrystalline films of CSF networks. The accuracy is achieved by assessing the dynamics of change in the asymmetry (from 1.09 to 1.94) and excess (from 1.23 to 1.91) allocations of the small-scale component of a map of the azimuths: ± 15 min during 14 h after death coming, while maintaining a long-term interval for measures of ellipticity (40 hours) of DCP estimation to within ± 45 min.

When analyzing the image of the biological sample within the statistical analysis using the stokes polarimetry it is possible to obtain some quantitative characteristics about the amount of the

Table 2. Intervals and the accuracy of the death coming prescription identification using the method of mapping the azimuths of polarization microscopic images of polycrystalline films of cerebrospinal fluid

Parameters	The interval of DCP identification, T, h	Statistical parameters	The accuracy of DCP, ΔT , min
The allocation of the azimuths of polarization microscopic image	26	$M_3=0,73 \div 1,61$; $M_4=0,74 \div 1,59$	$\pm 22,5$
The allocation of the azimuths of a long-scale component polarization of microscopic image	30	$M_3=0,86 \div 1,71$; $M_4=0,83 \div 1,68$	± 40
The allocation of the azimuths of a small-scale component polarization of microscopic image	14	$M_3=1,09 \div 1,94$; $M_4=1,06 \div 1,91$	± 15

Table 3. Intervals and the accuracy of the death coming prescription estimation using the method of mapping the meanings of polarization microscopic images of polycrystalline films of cerebrospinal fluid

Parameters	The interval of DCP identification, T, h	Statistical parameters	The accuracy of DCP, ΔT, min
The distribution of CDMP microscopic image	30	$Z_3=0,97\div 1,82;$ $Z_4=1,74\div 2,59$	±17,5
The allocation of the CDMP of a long-scale component of microscopic image	40	$Z_3=0,56\div 1,41;$ $Z_4=0,39\div 1,28$	±30
The allocation of the CDMP of a small-scale component of microscopic image	10	$Z_3=1,196\div 2,04;$ $Z_4=0,91\div 1,88$	±12,5

Table 4. Intervals and the accuracy of the death coming prescription estimation using the method of polarization mapping of microscopic images of fluorescence films of cerebrospinal fluid

Parameters	The interval of DCP estimation, T, h	Statistical parameters	The accuracy of DCP estimation, ΔT, min
The allocation of the azimuths of polarization fluorescence in the “blue” region of the spectrum	20	$Z_3=0,81\div 1,67;$ $Z_4=0,98\div 1,83$	±15
The allocation of the azimuths of fluorescence polarization in the “green-and-yellow” region of the spectrum	30	$Z_3=0,68\div 1,53;$ $Z_4=1,03\div 1,89$	±10
The allocation of the azimuths of fluorescence polarization in the “red” region of the spectrum	8	$Z_3=0,58\div 1,57;$ $Z_4=1,82\div 1,67$	±7,5

statistical moments of the 1st – 4th orders, which can be used to find the relationship between them and the DCP. However, the coordinate and morphological structure of biological samples are ignored when using this approach. A correlation method in this context is more functional and sensitive. Due to this a higher accuracy of DCP is achieved in a short period. The obtained data show that the greatest range of changes in comparison to the results of mapping the polarization maps of azimuth and ellipticity acquire the statistical moments of the 3rd (an increase of 2.32 times) and 4th (and of 1.53 times) orders, characterizing the histogram asymmetry and excess of random meanings of CDMP of microscopic image of CSF PF.

The use of spatial-frequency filtration of polarization-inhomogeneous microscopic images provided the increase of sensitivity of polarization-correlation mapping of small-scale optically-anisotropic molecular compounds of CSF PF. It quantitatively illustrates the growth of asymmetry (in 2.12 times) and excess (in 2.38 times), characterizing the allocation of CDMP meanings. The interval of DCP estimation was found to be $T=40$ h, the accuracy of allocation of death coming prescription $\Delta T \pm 30$ min by assessing of the temporal dynamics of changes in the magnitude of statistical moments of the 3rd (from 0.56 to 1.41) and 4th (of 0.59 to 1.38) orders by the characteristics of the coordinate allocations of the large-scale component of the complex degree of mutual polarization. For a small-scale component of the magnitude of the complex degree of mutual polarization microscopic images of polycrystalline films of the cerebrospinal fluid for the first time it was revealed: the interval for DCP for $T=10$ h, the accuracy of DCP estimation $\Delta T \pm 12,5$ min by determining the range of the monotonous change of the asymmetry (from 1.19 to 2.04) and excess (of 0.91 to 1.86) (Table 3).

The comparison with the statistical analysis of the allocations of the intensity of natural fluorescence in different parts of the optical spectrum revealed an increase in the sensitivity towards temporal changes of the optical anisotropy of CSF PF. At the same time the most sensitive to the processes of fluorescence quenching of the protein molecules were all of the statistical moments of the 1st-4th orders.

The “yellow-green” spectral region of laser-induced fluorescence of CSF PF was found to have the following temporal changes in the measures of the statistical moments of the 1st-4th orders that characterize the allocations of meanings of the polarization azimuth: the average decreases to 1.8; dispersion – 1.5 times; the asymmetry increases to 1.85; the excess is 1.51 times. The comparison with the statistical analysis of the allocations of the intensity of natural fluorescence in this spectral region have identified the most sensitive to the processes of fluorescence quenching statistical moments – the average and the dispersion.

The temporal dynamics of changes in the measures of statistical moments of the 3-rd and 4-th orders that characterize coordinate allocations of the azimuths of polarization of laser induced fluorescence in the “green-and-yellow” (asymmetry from 0.68 to 1.53; excess from 1.23 to 1.89) and “red” (the asymmetry from 0.58 to 1.57; the excess from 0.82 to 1.67) parts of the spectrum, ensures the accuracy of DCP estimation of ± 7.5 minutes in the time interval of 6 h after death.

Conclusions.

1. A new approach is to be applied to the solution of actual scientific and practically significant problems of the development of the system of forensic medicine criteria of time monitoring of postmortem changes of autofluorescent films of liquor in the prescription of death coming estimation.

2. The fluorescence microscopy carries the information about the concentration of molecular complexes of proteins, NADH, flavins, porphyrins, etc. In the postmortem period the changes of the liquor begin with the changes of the concentration of biochemical compounds. Crystal changes are secondary. The fluorescent methods are precise at a short interval of DCP determining, and the polarization ones allow us to estimate this parameter at the long-term time intervals, though with less accuracy.

3. The highest accuracy of diagnostics of prescription of death coming is achieved: ± 7.5 minutes in the time interval of 8 h after death coming of the currently known methods of laser polarimetry.

REFERENCES

1. Бачинський ВТ, Саркісова ЮВ. Скловидне тіло як об'єкт дослідження в судово-медичній експертизі. Судово-медична експертиза 2018; 1: 84-86.
2. Гуров ОМ, Кондратенко ВЛ, Бурчинський ВГ, Гладких ДБ, укладачі. Сучасний алгоритм судово-медичної діагностики давності настання смерті у ранній постмортальний період: (метод. рек.). Київ; 2017. 36.
3. Ольховський ВО, Голубович ЛЛ, Хижняк ВВ, Коновал НС, Дмитренко ЮО. Визначення тривалості помертвого періоду в судово-медичній експертній практиці: сучасний стан і перспективи. Експерим. і клініч. медицина. 2016;4:27-33.
4. Приходько АН, Лаврукова ОС. К вопросу об использовании биологических объектов для определения давности наступления смерти. Ученые зап. Петрозавод. гос. ун-та. 2017;2:85-8.
5. Angelsky PO. Fourier phasometry of human effusion polycrystalline networks. Appl Opt. 2012;51(10):70-6.
6. Bachynskiy V, Garazdiuk M, Vanchuliak O, Bezhenar I, O. Garazdiuk Post mortem interval estimation: features of cerebrospinal fluid films autofluorescent laser polarimetry. Fol Med Leg Soc Slov. 2016;6(2):67-72.
7. Garazdiuk M, Bachynskiy V, Vanchuliak O, Garazdiuk O, Ushenko A. Post-mortem interval estimation by cerebrospinal fluid films polarization images optical structure changing. In: CBU International conference proceedings 2016 Innovations in science and education; 2016 Mar 23-25; Prague; 2016: 711-8.
8. Garazdyuk MS, Bachynskiy VT, Vanchulyak OY, Ushenko AG, Dubolazov OV, Gorsky MP. Polarization-phase images of liquor polycrystalline films in determining time of death. Appl Opt. 2016; 55(12):67-71.
9. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Sanatinia S. Lumbar puncture: techniques, complications and CSF analyses [Internet]. [cited 2017 Dec 22]. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/31941>
10. Swain R, Kumar A, Sahoo J, Lakshmy R, Gupta SK, Bhardwaj DN, et al. Estimation of post-mortem interval: A comparison between cerebrospinal fluid and vitreous humour chemistry. J Forensic Leg Med. 2015; 36:144-8.
11. Ushenko YA, Dubolazov AV, Angelsky AP, Sidor MI, Bodnar GB, Koval G, et al. Laser polarization fluorescence of the networks of optically anisotropic biological crystals. Proc. SPIE 8698, Optical Fibers and Their Applications 2012, 869809 [Internet]. 2013 Jan 11 [cited 2017 Dec 23]. Available from: <http://spie.org/Publications/Proceedings/Paper/>

SUMMARY

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT TECHNIQUES OF LASER POLARIMETRY FOR DETERMINATION OF TIME OF DEATH IN THE STUDY OF POLYCRYSTALLINE FILMS OF CEREBROSPINAL FLUID

Garazdiuk M., Vanchuliak O. Garazdiuk O., Rak M., Grynychuk V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

The estimation of death coming prescription (DCP) is one of the most important issues that confronts a medical examiner

during the corpse examination right at the scene of death. The most promising biological object for the DCP estimation is cerebrospinal fluid.

Aim - to compare the effectiveness of methods being used: stokes-polarimetry, stokes-colorimetry, autofluorescence polarimetry in order to improve the accuracy of DCP for the long - and short-term time intervals.

The object of the study - cerebrospinal fluid from 75 cadavers (study group) and 20 live individuals (control group). Methods used: stokes polarimetry, stokes-colorimetry, autofluorescence polarimetry.

When analyzing the image of the biological sample within the statistical analysis using the stokes polarimetry it is possible to obtain some quantitative characteristics about the amount of the statistical moments of the 1st – 4th orders, which can be used to find the relationship between them and the DCP. However, the coordinate and morphological structure of biological samples are ignored when using this approach. A correlation method in this context is more functional and sensitive. Due to this a higher accuracy of DCP is achieved in a short period. The analysis revealed that the spatial-frequency filtration of polarization-inhomogeneous images of polycrystal films of cerebrospinal fluid improves the time monitoring sensitivity of biochemical changes in optically active molecular compounds. Speaking about fluorescence microscopy - it carries the information about the concentration of molecular complexes of proteins, NADH, flavins, porphyrins, etc. As in the postmortem period the changes in the cerebrospinal fluid begin with the changes in the concentration of biochemical compounds, and crystalline changes are secondary, this method is the most effective for diagnosing the death coming prescription in the first 8 hours.

The fluorescent methods of laser polarimetric are precise at a short interval of DCP estimation, and the polarization ones allow us to estimate this parameter at the long-term time intervals, though with less accuracy.

Keywords: prescription of death coming, laser polarimetry, cerebrospinal fluid.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНОЙ ПОЛЯРИМЕТРИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕМЕНИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ ПУТЕМ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛИКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ПЛЕНОК ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Гараздюк М.С., Ванчуляк О.Я., Гараздюк А.И., Рак М.М., Гринчук В.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Цель исследования - сравнить эффективность применения методов стока-поляриметрии, стока-колелометрии, аутофлуоресцентной поляриметрии по улучшению точности определения давности наступления смерти на долго- и краткосрочных временных промежутках.

Объект исследования - спинномозговая жидкость от 75 трупов (группа исследования) и 20 живых лиц (контроль). Используемые методы: стока-поляриметрия, стока-колелометрия, аутофлуоресцентная поляриметрия.

При анализе изображения биологического образца в

пределах статистического анализа путем использования стокс-поляриметрии можно получить количественные характеристики о величине статистических моментов 1-4 порядков, на основе чего выявляют связи между ними и давностью наступления смерти (ДНС). Однако вне поля зрения такого подхода остается координатная и морфологическая структурность биологических образцов. Корреляционный метод в этом смысле более функциональный и чувствительный. За счет этого достигается высокая точность определения ДНС на кратковременном промежутке. Проведенный анализ обнаружил, что пространственно-частотная фильтрация поляризационно-неоднородных изображений поликристаллических пленок спинномозговой жидкости улучшает чувствительность временного мониторинга биохимических изменений оптически активных молекулярных соединений. Что касается флуоресцентной микроскопии - она несет информацию о концентрации молекулярных комплексов белков, НАДН, флавинов, порфиринов. Так как в постмортальном периоде изменения ликвора начинаются именно с изменений концентрации биохимических соединений, а кристаллические изменения являются вторичными, то данный метод наиболее эффективен для диагностики ДНС в первые 8 часов после смерти.

Флуоресцентные лазерные поляриметрические методы высокоточные на кратковременном интервале определения ДНС, а поляризационные позволяют оценивать данный параметр на длительных промежутках времени, однако с меньшей точностью.

რეზიუმე

ლაზერული პოლარიმეტრიის სხვადასხვა მეთოდების ეფექტურობის შეფასება სიკვდილის დადგომის მომენტის განსაზღვრაში ცერებროსპინალური სითხის პოლიკრისტალური ფირფიტების შესწავლის გზით

მ. გარაზდიუკი, ო. ვანუღლიაკი, ა. გარაზდიუკი, მ. რაკი, ვ. გრინუკი

უკრაინის სახელმწიფო უმაღლესი საგანმანათლებლო დაწესებულება "ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი", ჩერნოვიცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა სტოკს-პოლარიმეტრიის, სტოკს-კოლელომეტრიის და აუტოფლუორესცენტული მეთოდების ეფექტურობის შედარებითი შეფასება სიკვდილის მომენტის დადგენის განსაზღვრაში.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა 75 გვამის ცერებროსპინალური სითხე (კვლევის ჯგუფი) და 20 ცოცხალი პირის (კონტროლი). გამოყენებული იყო სტოკს-პოლარიმეტრიის, სტოკს-კოლელომეტრიის და აუტოფლუორესცენტული პოლარიზაციის მეთოდები.

სტატისტიკური ანალიზის ფარგლებში სტოკს-პოლარიმეტრიის მეთოდის გამოყენებით, ბიოლოგიური ნიმუშის გამოხატულობის შესწავლის პირობებში, შეიძლება მიღებული იქნას რაოდენობრივი მახასიათებლები 1-4 რიგის სტატისტიკური მომენტების სიდიდეები და ამის მეშვეობით გამოვლინდეს კავშირი ამ სტატისტიკურ მომენტებსა და სიკვდილის მომენტიდან გასულ დროს შორის.

აუცილებელია აღინიშნოს, რომ ასეთი მიდგომის შემთხვევაში თვალსაწიერის ფარგლებს გარეთ რჩება ბიოლოგიური ნიმუშების კოორდინატული და მორფოლოგიური სტრუქტურა. ამ თვალსაზრისით კორელაციური მეთოდი არის უფრო ფუნქციური და მგრძობიარე, რის შედეგადაც მიიღწევა სიკვდილის დადგომის მომენტის განსაზღვრაში მაღალი სიზუსტე მოკვლევიდან ინტერვალში. ჩატარებულმა ანალიზმა გამოადგინა, რომ ცერებროსპინალური სითხის პოლიკრისტალური ფირფიტების პოლარულად-არაერთგვაროვანი გამოსახულებების სივრცობრივ-სისწირული ფილტრაცია აუმჯობესებს ოპტიკურად აქტიური მოლეკულური შენაერთების ბიოქიმიური ცვლილებების დროებითი მონიტორინგის მგრძობიარეობას. რაც შეეხება ფლუორესცენტულ მიკროსკოპიას, იგი იძლევა ინფორმაციას ცილების მოლეკულური კომპლექსების კონცენტრაციაზე, ვინაიდან პოსტმორტალურ პერიოდში ლიკვორის ცვლილებები იწყება სწორედ ბიოქიმიური შენაერთების კონცენტრაციის ცვლილებით, ხოლო კრისტალური ცვლილებები მეორადია. ფლუორესცენტული მეთოდი უფრო მეტად ეფექტურია სიკვდილის მომენტის დიაგნოსტიკის საკითხში პირველი 8 საათის განმავლობაში სიკვდილის ფაქტის შემდეგ.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ ფლუორესცენტული ლაზერული პოლარიმეტრული მეთოდები მეტად ინფორმატულია სიკვდილის მომენტის დადგენის საკითხში სიკვდილის ფაქტიდან მოკვლევიდან ინტერვალში, პოლარიზული მეთოდები შესაძლებლობას იძლევა აღნიშნული პარამეტრის დადგენა მოხდეს უფრო გრძელვადიან ინტერვალში, მაგრამ ნაკლები სიზუსტით.

AGE SPECIFIC CORRELATION PECULIARITIES OF THE DIAMETER AND DEFORMATION OF A HEALTHY HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE

Khetsuriani R., Topuria D., Pruidze N., Gognadze T., Durglishvili N., Amiranashvili I.

Tbilisi State Medical University, Human Normal Anatomy Department, Georgia

Changes in erythrocyte shape are important, when passing through vascular capillaries, changing the diameter of erythrocytes, as well as its shape. Extremely high deformity degree of erythrocytes is due to lipid-protein composition of their membrane and cytoskeletal structure and the uniqueness of the con-

tent (does not have internal organelles, that gives their cytoplasm special fluidity) and contributes a long-term circulation of erythrocytes in vascular system capillaries and normal functioning.

The deformity of erythrocyte membrane is determined as an integral indicator of functional condition of erythrocyte. This is

characteristic only for normal, anuclear erythrocyte, that can link to oxygen and release it from capillaries to the tissues by shape changes. Blocking of the erythrocytes with low deformity (old erythrocytes) in narrowest sinuses of the spleen, causes lysis. So, erythrocyte deformity degree is a limiting factor in the regulation of cell life and determines cell activity.

Deformity degree of red blood cells plays a critical role in their rheological properties and microcirculation regulation. Deformability of erythrocytes is defined by the intracellular space viscosity of the cell, by the ratio of surface area and volume, by the lipid-protein composition, by cytoskeletal structure. By lipid interactions, membrane proteins have a role in the regulation of erythrocyte deformability, ensuring stabilization of lipid layer and regulating a shape of the cell. Modification of erythrocyte membrane composition causes changes in their deformity and rheological properties.

Changes in the shape of erythrocytes are important when passing through vascular capillaries, during this time, changes an erythrocyte diameter, as well as its shape.

Purpose of the research: to determine a correlation between erythrocyte membrane deformability and cell diameter in practically healthy people.

Material and methods. for this survey, has been selected 60 volunteers, allocated in 5 different groups: 1) 17-25, 2) 25-35, 3) 35-60, 4) 60-75, 5) 75-90. As a control group, we got adults (Study results are processed using student's T criteria and are reliable).

The objects of the research were selected on the basis of primary health care institutions. Surveys were conducted in Tbilisi State Medical University on the bases of human normal anatomy and medical physics, biophysics, biomechanics and informative technologies departments in 2015-2017.

The diameter of erythrocytes was determined by the standard light microscope method, the study of erythrocyte membrane deformability was conducted using computer filtration-photometric method (O. Khuluzauri, B. Tkeshelashvili, 1990). For implementation of the method 33% suspension of erythrocytes is prepared. After preparation of suspension it is necessary to

prepare tools for work. For this purpose the height of stand is regulated in order the micropipette tip to be fixed on 5 mm from photometric chamber window. Filter paper (EILTRAK 388) stretched over the frame is placed between micropipette tip and photometric chamber window. 0.02 ml erythrocyte suspension is taken with micropipette, placed in stand and shield of photometric chamber is opened. When the tool is ready to conduct measurement, transfer of blood sample on filter is possible, that is conducted by fast, single and complete expulsion of micropipette content. Registration of erythrocyte suspension extension on paper filter and processing of results is done by computer. Resorption time (sec) of erythrocyte suspension on paper filter is determined for given sample.

Results and their discussion. Table 1 shows indicators of average diameter of erythrocyte in different age groups. As a result of studies, to compare with peripheral blood erythrocytes indicators in younger volunteers, erythrocyte diameter of peripheral blood in older people, increases, particularly, in 17-25 years old people, a diameter is $5,7 \pm 0,4 \mu\text{k}$, in 25-35 years old volunteers- $5,8 \pm 0,4 \mu\text{k}$, in 35-60 years old people- $6,5 \pm 0,4 \mu\text{k}$ and in older people (60-90 y) this indicator is increased and reaches $7,1 \pm 0,4 \mu\text{k}$, that indicates increase in erythrocytes size.

Table 2 and Fig. 1 show an indicators of erythrocyte deformity degree, in different age groups. As a result of studies, it was found that in blood of younger volunteers to compare with deformability indicator, in peripheral blood erythrocytes of older people, has demonstrated decreased deformability. Particularly, in 17-25 age group, deformability is $4,5,0 \pm 0,3$, in 25-35 age group- $4,8 \pm 0,4$, in older age group, this indicator is decreased $3,0 \pm 0,3$. This can be caused by changes in membrane lipid-protein composition in erythrocytes of older people. The benefit of this assumption is that the deformity of young people's erythrocytes positively correlates with erythrocyte's average diameter ($r=0,9443$, $p=0,0001$), despite the high diameter of erythrocyte in older people, their deformity indicator remains low and correlation credibility decreases between these two parameters ($r=0,2304$, $p=0,8203$).

Table 1. Erythrocyte diameter indicators in different age groups

Groups	Quantity	Erythrocyte diameter (μm)
17-25 y	28	$5,7 \pm 0,4$
25-35 y	28	$5,8 \pm 0,4$
35-60 y	28	$6,5 \pm 0,4$
60-75 y	28	$7,1 \pm 0,4$
75-90 y	28	$7,1 \pm 0,4$

Table 2. Erythrocyte deformity indicators in different age groups

Groups	Quantity	Deformability (sec^{-1})
17-25 y	28	$4,5,0 \pm 0,3$
25-35 y	28	$4,8 \pm 0,4$
35-60 y	28	$4,0 \pm 0,7$
60-75 y	28	$3,0 \pm 0,3$
75-90 y	28	$3,0 \pm 0,3$

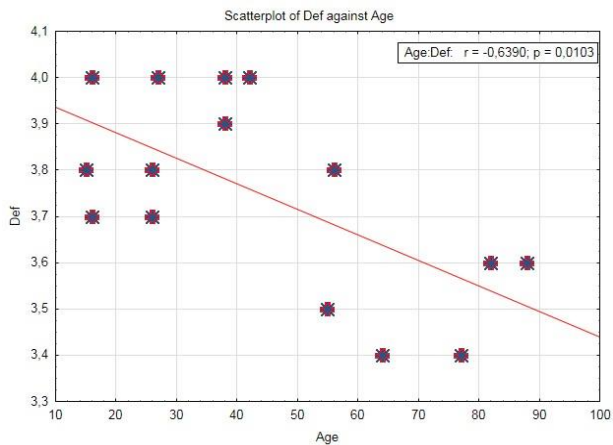


Fig. 1. Erythrocyte deformity indicators in different age groups

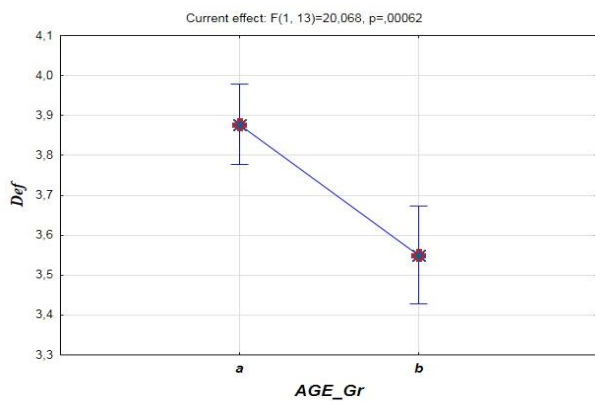


Fig. 2. Erythrocyte deformity indicators in young and old people (a- 17-60 y, b- 60-90 y)

Normal erythrocyte membrane is impermeable for monovalent and divalent cations and contains high concentration of potassium, low concentration of sodium and very low concentration of calcium. Exchange of anions is conducted via anionic transport proteins.

Two mechanisms providing keeping critical volume of erythrocytes are: co-transport of K^+ and Cl^- (this system is stimulated in conditions of cell swelling, increasing membrane oxidation, running out of intracellular manganese and oxidation of thiols) and selective exit of potassium in response to calcium increase (so called). Damage of erythrocyte permeability is possible in the result of various damages of these cells, development of lipid be-layers and activation of complex having cation channel properties. Occupation of cation channels by calcium ions opens, mainly, Ca-dependent K channels (Gardo channels). Activation of these channels causes intensive exit of potassium ions out of erythrocytes (such passive transfer of ions conditionally exceeds intensity of Na^+ and K^+ transport implemented via sodium pump) accompanied by accumulation of Cl^- and water in purpose of keeping its electrolyte balance, cell swelling and hemolysis. The latter is morphologically seen by increase in erythrocyte measurements (diameter) that was proved by our studies, particularly, erythrocyte diameter was increasing alongside with increasing the age of studied people.

Conclusion. As a result of our research, it has been estab-

lished that with the increase of studied people's age, peripheral blood erythrocyte diameter increases and degree of deformability-decreases. The average diameter of erythrocytes in young people, directly correlates with the deformability of erythrocytes, while in elder people, between erythrocyte diameter and their deformability negative correlation is demonstrated (diagram 2). Decrease membrane deformability in peripheral blood erythrocytes in older people, shows participation of different mechanisms in regulation of membrane deformity and may be caused by age-related metabolic changes, which can be associated with increase of the large molecular weight proteins content in membrane, that actively participates in regulation of erythrocyte deformability and shape and is presented with the increase of age.

REFEFENCES

1. Arabuli MB, Khetsuriani RG, Dalakishvili IM, Tkhlava N. G, Sanikidze TV. [Age related changes of physical-chemical parameters of erythrocytes // Georgian Med News. 2005;12(129):113-6.
2. Cahn A, Livshits L, Srulovich A, Raz I, Yedgar S, Barshtein G Diabetic foot disease is associated with reduced erythrocyte deformability // Int Wound J. 2015.
3. Ellsworth ML, Sprague RS. Regulation of blood flow distribution in skeletal muscle: role of erythrocyte-released ATP // J Physiol. 2012;590(Pt 20):4985-4991.
4. Hoffman J.F., Joiner W., Nehrke K., Potapova O., Foye K., Wickrema A. The hSK4 (KCNN4) isoform is the Ca^{2+} -activated K^+ channel in human red blood cells // PNAS 2010; 4: 107-18.
5. Khecuriani R, Lomsadze G, Arabuli M, Sanikidze T Deformability of red blood cells and human aging // Georgian Med News. 2010; 5(182):42-6.
6. Lomsadze G, Khetsuriani R, Arabuli M, Intskirveli N, Sanikidze T. Age related alterations of adrenoceptor activity in erythrocyte membrane // Georgian Med News. 2011;6(195):58-61.
7. Norsigian J., Vivian Pinn. Our Bodies, Ourselves: Menopause. – October 3, 2006 by Boston Women's Health Book Collective.
8. Ramdani G, Naissant B, Thompson E, Breil F, Lorthiois A, Dupuy F, Cummings R, Duffier Y, Corbett Y, Mercereau-Puijalon O, Vernick K, Taramelli D, Baker DA, Langsley G, Lavazec C. cAMP-Signalling Regulates Gametocyte-Infected Erythrocyte Deformability Required for Malaria Parasite Transmission// PLoS Pathog. 2015;11(5).
9. Ruskovska T, Bennett SJ, Brown CR, Dimitrov S, Kamcev N, Griffiths HR. Ankyrin is the major oxidised protein in erythrocyte membranes from end-stage renal disease patients on chronic haemodialysis and oxidation is decreased by dialysis and vitamin C supplementation // Free Radic Res. 2015; 49(2):175-85.
10. Ratiani L, Intskirveli N, Ormotsadze G, Sanikidze T. Alteration of functional state of peripheral blood erythrocytes in women of different age groups at dislipidemia conditions // Georgian Med News. 2011;12(201):27-32.
11. Shiraiishi K, Tsuruya K, Anzai K, Arase Y, Hirose S, Kagawa T, Mine T, Matsuzaki S. Effects of ethanol and acetaldehyde load on erythrocyte deformability in healthy subjects and patients with liver cirrhosis // Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi. 2015; 50(1):13-8
12. Todua F, Ormotsadze G, Nadareishvili D, Sanikidze T, Mardaleishvili K. Functional state of red blood system as a possible predictor of individual radiosensitivity and carcinogenesis // Georgian Med News. 2013;9(222):13-7.

SUMMARY

AGE SPECIFIC CORRELATION PECULIARITIES OF THE DIAMETER AND DEFORMATION OF A HEALTHY HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANE

Khetsuriani R., Topuria D., Pruidze N., Gognadze T., Durglishvili N., Amiranashvili I.

Tbilisi State Medical University, Human Normal Anatomy Department, Georgia

The purpose of our research was to determine the interrelation peculiarities of erythrocyte membrane deformability and cell diameter in a practically healthy person, in different age groups. 60 volunteers were selected for this survey in 5 age groups: 1) 17-25, 2) 25-35, 3) 35-60, 4) 60-75, 5) 75-90. As a result of the study, it was determined that with aging the diameter of peripheral blood erythrocytes increases and an indicator of deformability, in contrary, decreases. The average diameter of erythrocytes in young people, is directly correlated with erythrocyte deformability, while in elderly people, negative correlation is revealed between erythrocytes diameter and their deformability. Decrease in membrane deformability, demonstrated in peripheral blood erythrocytes of elderly people, indicates the participation of different mechanisms in erythrocyte membrane deformity regulation, it might be related to age-related metabolic changes.

Keywords: erythrocyte membrane deformability, cell diameter, practically healthy people.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАМЕТРА И ДЕФОРМАЦИИ ЗДОРОВОЙ МЕМБРАНЫ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Хецურიანი Р.Г., Топурия Д.З., Пруидзе Н.К., Гогнадзе Т.Р., Дурглишвили Н.А., Амиранашвили И.Дж.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент нормальной анатомии человека, Грузия

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между показателями диаметра эритроцитов периферической крови и деформабельностью мембраны в крови практически здоровых лиц различных возрастных групп. Исследовано 60 добровольцев, которые в зависимости от возраста распределены следующим образом: I группа - 17-25 лет, II группа - 25-35 лет, III группа - 35-60, IV груп-

па - 60-75 лет, V группа - 75-90 лет. Согласно результатам проведенных исследований установлено, что с увеличением возраста диаметр эритроцитов периферической крови увеличивается, а показатель деформабельности - уменьшается. Средний диаметр эритроцитов у более молодых пациентов непосредственно коррелирует с деформабельностью, в то время как у пожилых лиц между этими показателями выявлена отрицательная корреляция.

Снижение деформабельности мембраны, обнаруженное в эритроцитах периферической крови пожилых лиц, свидетельствует об участии различных механизмов в регуляции деформации мембран эритроцитов и, по всей вероятности, обусловлено возрастными изменениями метаболизма.

რეზიუმე

ჯანმრთელი ადამიანის ერითროციტების მემბრანის დიამეტრისა და დეფორმაციის უნარის კორელაციური თავისებურებები ასაკობრივ ასპექტში

რ. ხეცურიანი, დ. თოფურია, ნ. ფრუიძე, თ. გოგნაძე, ნ. დურგლიშვილი, ი. ამირანაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ადამიანის ნორმალური ანატომიის დეპარტამენტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანის სისხლში ერითროციტის დიამეტრის მანევრებისა და მემბრანის დეფორმაციის უნარის ურთიერთდამოკიდებულების თავისებურებების განსაზღვრა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.

კვლევისათვის შერჩეული იყო 60 მოხალისე, რომლებიც გადანაწილდა 5 ასაკობრივ ჯგუფში: 1) 17-25 წწ; 2) 25-35 წწ; 3) 35-60 წწ; 4) 60-75 წწ; 5) 75-90 წწ. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ასაკის მატებასთან ერთად პერეფერიული სისხლის ერითროციტების დიამეტრი იზრდება, ხოლო დეფორმაბელობის უნარის მანევრებელი პირიქით, მცირდება. ასაკგაზრდებში ერითროციტების საშუალო დიამეტრი პირდაპირ კორელირებს ერითროციტების დეფორმაბელობასთან, მაშინ როდესაც ხანდაზმულებში ერითროციტების დიამეტრსა და მათი დეფორმაბელობას შორის გამოვლენილია უარყოფითი კორელაცია. მოხუცებული პირების პერეფერიული სისხლის ერითროციტებში გამოვლენილი მემბრანის დეფორმაბელობის დაქვეითება მეტყველებს ერითროციტული მემბრანის დეფორმაციის რეგულაციაში სხვადასხვა მექანიზმების მონაწილეობაზე, რაც შესაძლოა დაკავშირებულია მეტაბოლიზმის ასაკდამოკიდებულ ცვლილებებთან.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА РАСПЫЛЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ ОКСИМЕТАЗОЛИНА

Янкова В.Г., Удянская И.Л., Слонская Т.К., Плахотная О.Н., Гогохия Т.Р.

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия*

Различные виды воспалительных процессов слизистой оболочки (СО) носовой полости – риниты, являются весьма распространенным заболеванием как среди детей, так и взрослых. Высокая частота заболеваний, значительные экономические потери вследствие временной нетрудоспособности населения, опасные осложнения обосновывают актуальность проведения исследований по выявлению эффективных и безопасных лекарственных препаратов для лечения ринитов. Наиболее распространенными препаратами для симптоматического лечения являются деконгестанты [3]. Среди лекарственных форм деконгестантов интраназального применения наиболее популярны дозированные назальные спреи (ДНС) ввиду удобства применения, точности дозировки, быстроты наступления терапевтического эффекта [6,7].

В настоящее время ДНС широко применяются в медицинской практике при лечении ринитов как способ эффективной доставки лекарственных веществ к месту назначения – слизистой оболочке носа. Качество распыления – актуальный вопрос, которому посвящены научные исследования ученых разных стран [8,9]. Типичная упаковка ДНС состоит из флакона, оснащенного распылительным устройством насосного типа – микроспреем. Конструкция микроспрея определяет характер распыления препарата лекарственной формы ДНС, обеспечивая оптимальное сочетание безопасности введения, полноты орошения обрабатываемой поверхности, хорошего осаждения в полости носа. По вышеприведенным параметрам ДНС выгодно отличаются от других форм доставки лекарственного препарата. Приведенный в действие пациентом микроспрей производит диспергирование содержимого упаковки атмосферным воздухом и его распыление в носовой полости в виде аэрозоля. При диспергировании лекарственного препарата увеличивается поверхность его контакта со слизистой оболочкой полости носа, что повышает биодоступность лекарственного вещества.

В более ранних работах авторами [4,5] изучено распыление препаратов ДНС ксилометазолина, аэрозолей и спреев для полости рта и горла на основе бензидамина. Изучение и сравнительный анализ параметров распыления ДНС оксиметазоном (ОМ) являются актуальными для составления рекомендаций по выбору оптимального препарата среди большого ассортимента ДНС ОМ. Большинство зарегистрированных в Российской Федерации (РФ) лекарственных средств ОМ лекарственная форма (ЛФ) ДНС – водные растворы ОМ гидрохлорида и других веществ, в том числе вспомогательных; их распыление осуществляется по типу аэрозоля в виде мелких капель. Исключение составляют лишь препараты линейки «Африн», представляющие собой белую гелеобразную суспензию.

В соответствии с Общей Фармакопейной статьей (ОФС) ГФ13 РФ «Аэрозоли и спреи» контроль качества дозированных спреев включает в себя оценку: количества доз в упаковке, средней массы дозы, однородности дозирования [2]. Однако данные показатели не дают информацию о распылении как процессе формирования аэрозольной струи с определенными параметрами, обеспечивающими эффективность доставки

лекарственного вещества на СО носа. В ранее проведенном исследовании [4] авторами разработаны плоскостные имитационные модели, позволяющие визуализировать результат распыления ДНС, и на их основе предложены количественные показатели для сравнения качества распыления препаратов ксилометазолина разных торговых марок. Представляет несомненный интерес применить имитационные модели и для оценки качества распыления препаратов ОМ.

Цель исследования – сравнительный анализ дозированных назальных спреев препаратов оксиметазолина разных торговых марок с учетом показателей качества распыления: количество доз в упаковке, воспроизводимость массы дозы, площадь отпечатка на плоскостной имитационной модели.

Материал и методы. Объектами исследования являлись 9 препаратов ОМ ЛФ ДНС разных производителей. Из них 8 препаратов для детей от 6 лет и взрослых (Африн, Африн увлажняющий, Африн Экстро, Виск Синекс, Називин Сенситив 22,5 мкг/доза, Назол, Назол Адванс, Несопин) и один препарат, разрешенный к применению детям от 1 до 6 лет (Називин Сенситив 11,25 мкг/доза).

В ходе исследования проведены тесты: *Количество доз в упаковке.* Тест проводили согласно методике ОФС ГФ РФ [2]: выпускали содержимое одной упаковки, высвобождая дозы с интервалом не менее 5 с, и фиксировали количество высвобожденных доз.

Тест на однородность массы дозы (ОМД). Тест проводили согласно методике ОФС ГФ РФ [2] одновременно с тестом «Количество доз в упаковке». Определяли массы 10-ти доз препарата по разности масс упаковки до и после высвобождения одной дозы спрея в начале, середине и конце использования препарата. Лекарственный препарат считали выдержавшим испытание, если не более одной из 10 масс дозы отклоняется от средней на величину, превышающую 25%, но при этом не более чем на 35%. Взвешивание упаковки препарата проводили на аналитических весах «Electronic balance 2104» после рекомендуемого предварительного встряхивания перед высвобождением дозы в течение не менее 5 с.

Тест на широту распыления (плоскостная имитационная модель). В качестве удобной и экспрессной плоскостной модели, имитирующей орошение носовой полости, использовали отпечаток распыления, полученный при однократном спуске дозы каждого препарата на бумажный фильтр диаметром 12,5 см, обработанный реактивом Драгендорфа - калия тетраиодовисмутат(III). Положение флакона с препаратом и фильтра фиксировалось в штативе на расстоянии 6 см от конца распылительной насадки до фильтра. Капли спрея образовывали на фильтровальной бумаге оранжево-коричневые зоны на общем желтом фоне.

Для каждого препарата перед началом эксперимента выполнялось по три впрыска с целью заполнения канала распылителя и обеспечения его стабильной работы. После этого осевшие на распылителе крупные капли удаляли бумажной салфеткой. Для препаратов линейки «Африн», согласно рекомендациям производителя, перед каждым впрыском флакон энергично встряхивали. Спуск дозы спрея производили ручным нажа-

Таблица 1. Медианы квадратов отклонений единичных значений массы дозы от средней массы дозы препаратов ДНС ОМ и значения «р» для каждой двойной комбинации препаратов

	Викс Синекс	Називин Сенситив 11.25 мг/доза	Називин Сенситив 22.5 мг/доза	Назол	Назол Адванс	Несопин	Африн Экстро	Африн Увлажняющий	Медианы (мг)
Викс Синекс									0.27
Називин Сенситив 11.25 мг/доза	0.06								1.11
Називин Сенситив 22.5 мг/доза	0.01	0.73							1.20
Назол	0.002	0.52	0.91						1.48
Назол Адванс	0.09	0.57	0.34	0.06					0.85
Несопин	0.007	1.00	0.68	0.29	0.57				1.10
Африн Экстро	0.001	0.65	0.85	0.97	0.24	0.57			1.11
Африн Увлажняющий	0.31	0.57	0.27	0.12	0.97	0.43	0.09		0.56
Африн	0.06	0.97	0.52	0.27	0.79	0.62	0.17	0.73	0.64

тием после фальстартного спуска одной дозы в сторону. Профиль силы и скорости потока струи при ручном нажатии зависит от оператора, поэтому при сравнительном тестировании рекомендуется использовать автоматическую приставку спуска [1]. Однако, в ходе данной работы использовали именно ручной спуск дозы, аналогично тому, как это делает пациент.

Результаты и их обсуждение. Количество доз в упаковке, выявленное в результате проведенного теста, у всех препаратов было не менее заявленного производителем в инструкции или, при отсутствии этих данных, теоретически рассчитанного. Таким образом, по показателю «количество доз в упаковке» все спреи ОМ соответствуют требованиям ОФС «Аэрозоли и спреи».

Вычислены средние массы дозы и отклонения 10 единичных значений масс дозы от средней в граммах и процентах для каждого объекта исследования. В результате установлено, что

все испытанные препараты соответствуют стандарту ОФС по показателю ОМД. Несмотря на то, что все изученные лекарственные препараты прошли тест на ОМД, отмечено некоторое различие воспроизводимости массы дозы (ВМД). Поэтому посчитали целесообразным провести сравнительный анализ 9 спреев ОМ по этому показателю. Проверка 10 единичных значений массы дозы каждого препарата, полученных в тесте на ОМД, на нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка) показала, что некоторые препараты имеют ненормальное распределение этой величины. Поэтому для сравнения препаратов оценку ВМД проводили по непараметрическому тесту Манна-Уитни. В таблице 1 приведены медианы квадратов отклонений единичных значений массы дозы от средней массы дозы и значения «р» для каждой двойной комбинации препаратов.

Из данных таблицы 1 следует, что статистически значимые различия по ВМД ($p < 0,05$) отмечены только между

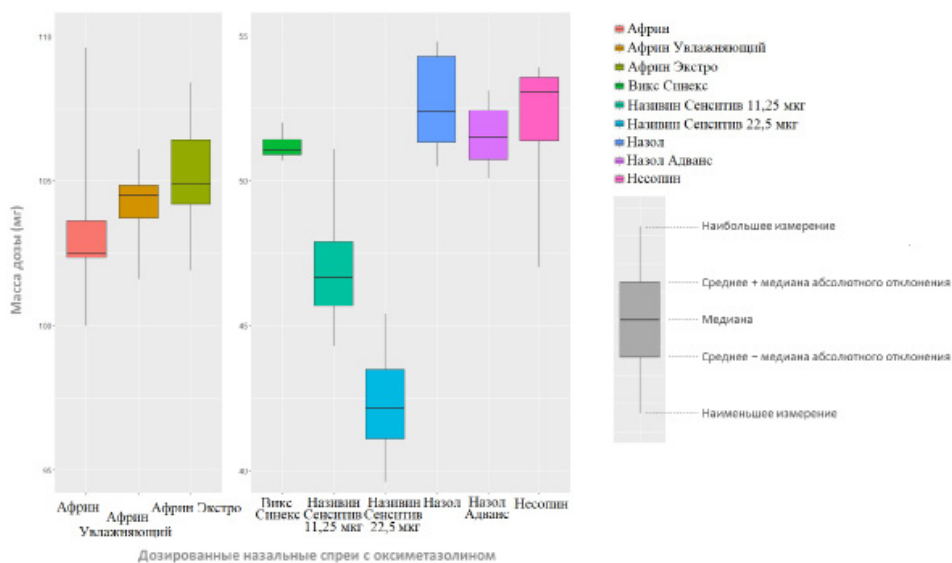


Рис. 1. Отклонения массы дозы ДНС оксиметазолина

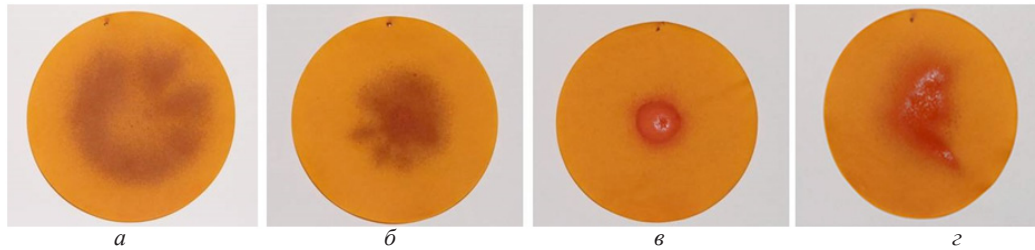


Рис. 2. Отпечатки от распыления препаратов ДНС ОМ на бумаге, пропитанной реактивом Драгендорфа:
а – Виск Синекс, б – Несопин, в – Назол, з – Африн Увлажняющий

Таблица 2. Медианы площадей отпечатков от распыления ДНС ОМ на плоскостной имитационной модели и значения р для каждой двойной комбинации препаратов

	Виск Синекс	Називин Сенситив 11.25 мг/доза	Називин Сенситив 22.5 мг/доза	Назол	Назол Адванс	Несопин	Африн Экстро	Африн Увлажняющий	Медиана (см ²)
Виск Синекс									53.43
Називин Сенситив 11.25 мг/доза	0.0002								21.23
Називин Сенситив 22.5 мг/доза	0.0001	0.0008							16.60
Назол	0.0001	0.0001	0.0001						7.07
Назол Адванс	0.0002	0.0006	0.0002	0.0001					29.22
Несопин	0.0002	0.11	0.06	0.0001	0.0002				19.64
Африн Экстро	0.0002	0.0002	0.0002	0.0001	0.0002	0.0002			11.34
Африн Увлажняющий	0.0002	0.35	0.0002	0.0001	0.0003	0.01	0.0002		22.06
Африн	0.0002	0.0002	0.0008	0.0001	0.0002	0.0004	0.02	0.0002	14.86

препаратом Виск Синекс (квадрат отклонений $8,3 \cdot 10^{-8}$) и препаратами: Африн Экстро, Несопин, Називин Сенситив (11,25 мкг/доза), Називин Сенситив (22,5 мкг/доза) и Назол (квадраты отклонений $n \cdot 10^{-6}$). Таким образом, можно констатировать, что воспроизводимость массы дозы у Виск Синекс лучше, чем у этих пяти препаратов.

С использованием плоскостной имитационной модели были получены отпечатки распыления разных препаратов, которые значительно различались по площади, интенсивности окраски, форме зоны орошения. Выделены следующие типы распыления: широкое распыление – отпечаток в виде круга большого диаметра с множеством мелких однородных по размерам капелек (рис. 2а), оставляли препараты Виск Синекс и Назол Адванс. Узкое распыление – отпечаток в виде круга среднего диаметра - Несопин и линейка препаратов «Називин Сенситив» (рис. 2б) или в виде сплошного пятна малого диаметра с небольшой периферийной мелкодисперсной зоной - Африн, Африн Экстро и Назол (рис. 2в). Выделялись своей несимметричной формой отпечатки препарата Африн Увлажняющий (рис. 2г), что свидетельствует о неравномерном распылении, осуществляемом его микроспреером.

Очевидна пропорциональная зависимость между шириной распыления и площадью орошаемой поверхностью СО носа, а, следовательно, эффективностью доставки препарата. Для количественной характеристики ширины распыления спрея использовали величину площади его отпечатка на плоскостной имитационной модели. Площадь отпечатка рассчитывали как площадь круга для препаратов

с равномерным распылением и планиметрически с неравномерным распылением. Эксперимент проводили в 10 повторностях для каждого препарата. Значения медиан площадей отпечатков от распыления ДНС ОМ и значения «р» для каждой двойной комбинации препаратов (непараметрический тест Манна – Уитни) приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 явствует, что статистически достоверные различия в значениях площадей отпечатков ($p < 0,05$) наблюдаются практически между всеми комбинациями, за исключением трех: Африн Увлажняющий – Називин Сенситив (11,25 мкг/доза), Несопин – Називин Сенситив (11,25 мкг/доза), Несопин – Називин Сенситив (22,5 мкг/доза). Максимальная ширина распыления (наибольшее значение площади отпечатка) выявлена у препарата Виск Синекс. Соотношения площадей, пересчитанные в процентах от площади отпечатка Виск Синекс, принятой за 100%, приведены в виде гистограммы на рис. 3.

Выводы. 1. Сравнительный анализ 9 препаратов оксиметазолина ЛФ ДНС показал лучшую воспроизводимость массы дозы препарата Виск Синекс в сравнении с препаратами Африн Экстро, Несопин, Називин Сенситив (11,25 мкг/доза), Називин Сенситив (22,5 мкг/доза), Назол и ВМД, сопоставимую с остальными препаратами.

2. Использование плоскостной имитационной модели выявило, что наибольшую площадь орошаемой поверхности создает распыление препарата Виск Синекс.

Полученные данные характеризуют работу микроспреера препаратов, а не препарат, поэтому следует констатировать, что оптимальное качество распыления по всем показателям

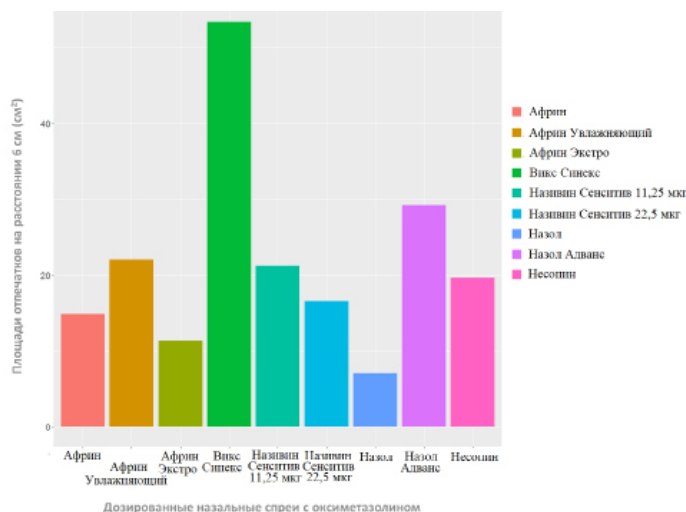


Рис. 3. Соотношение площадей отпечатков от распыления препаратов ДНС ОМ на плоскостной имитационной модели

обеспечивает конструкция микроспреера в препарате Викс Синекс.

Результаты данного исследования следует рассматривать как дополнительную информацию для специалистов в области фармации и врачей, так как позволяют сделать выбор оптимального препарата оксиметазолина с точки зрения качества доставки лекарственных веществ к органам и тканям – мишеням.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новые разработки для анализа размеров частиц фармацевтических спреев и аэрозолей. Материалы компании «Malvern Instruments». Фармацевтическая отрасль 2013; 2(37):72-75.
2. ОФС.1.4.1.002.15 «Аэрозоли и спреи». <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakorepeya-xiii-online-gf-13-online>
3. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование интраназальных препаратов в лечении больных острым инфекционным ринитом. РМЖ. Оториноларингология 2014; 25:1903-1907.
4. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Удянская И.Л., Краснюк И.И., Рыбина А.Д. Разработка имитационных моделей для оценки качества распыления лекарственной формы «назальный дозированный спрей» ксилометазолина гидрохлорида. Фармация 2015; 3:29-32.
5. Янкова В.Г., Грибанова С.В., Гобызов О.А., Рябов М.Н., Удянская И.Л., Григорьева В.Ю., Краснюк И.И. (мл.), Галайко А.И. Качество распыления спреев как мера эффективности доставки препаратов бензидамина. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2017; 5 (96):29-33.
6. Deckx L., De Sutter A.I.M., Guo L., Mir N.A., van Driel M.L. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. Cochrane Data base of Systematic Reviews 2016; 10.
7. Hakim M., Walia H., Rafiq M., Grannell T. Oxymetazoline Metered Dose Spray: Factors Affecting Delivery Volume. Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics 2016; 21(3):247-251.
8. Masiuk T., Kadakia P., Wang Z. Development of a physiologically relevant dripping analytical method using simulated nasal mucus for nasal spray formulation analysis. Journal of Pharmaceutical Analysis 2016; 6(5):283-291.
9. Xuwen Tong, Jingliang Dong, Yidan Shang, Kiao Inthavong, Jiyuan Tu. Effects of nasal drug delivery device and its orientation on sprayed particle deposition in a realistic human nasal cavity. Computers in Biology and Medicine 2016; 77(1):40-48.

SUMMARY

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DISPERSION QUALITY OF NASAL SPRAYS OXYMETAZOLINE

Yankova V., Udyanskaya I., Slonskaya T., Plakhotnaya O., Gogokhia T.

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

The subject matter of the investigation is to compare the metered dose nasal sprays containing the long-acting decongestant oxymetazoline from the different manufacturers according to the dispersion quality: the dose quantity in one packing, the dose mass reproducibility, imprint area on the planar imitation model.

The tests were conducted: «The number of doses per package», «Mass uniformity of the dose», «Irrigated area (on the planar imitation model)». The analysis of nine oxymetazoline nasal sprays demonstrates that the optimal result is achieved while using Vicks Sinex.

Keywords: oxymetazoline, metered dose nasal sprays, imitation model, mass uniformity of the dose, quality of dispersion.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА РАСПЫЛЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ ОКСИМЕТАЗОЛИНА

Янкова В.Г., Удянская И.Л., Слонская Т.К., Плахотная О.Н., Гогохия Т.Р.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия

Цель исследования – сравнение дозированных назальных спреев препаратов оксиметазолина (ОМ) разных торговых

марок по показателям качества распыления: количество доз в упаковке, воспроизводимость массы дозы, площадь отпечатка на плоскостной имитационной модели. В ходе исследования проведены тесты: «Количество доз в упаковке», «Однородность массы дозы», «Широта распыления (плоскостная имитационная модель)».

რეზიუმე

ოქსიმეტაზოლინის ნაზალური აეროზოლის დოზირებული გაფრქვევის შედარებითი ანალიზი

ვ. იანკოვა, ი. უდიანსკაია, ტ. სლონსკაია, ო. პლაკობნაია, ტ. გოგოხია

ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტროს ი. სენენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი), მოსკოვი, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანი - სხვადასხვა სავაჭრო მარკის ოქსიმეტაზოლინის (ომ) პრეპარატის დოზირებული ნაზალური აეროზოლების შედარება გაფრქვევის ხარისხის მანევრების მიხედვით: დოზის რაოდენობა შეფუთვაში, დოზის მასის რეპროდუცირება, ანაბეჭდის ფართობი ბრტყელ საიმიტაციო მოდელზე.

კვლევის პროცესში ჩატარდა შემდეგი ტესტები: „დოზის რაოდენობა შეფუთვაში“, „დოზის მასის ერთ-

ვ. В результате анализа девяти препаратов оксиметазолина, выявлено, что оптимальной равномерностью работы дозирующего устройства, обеспечивающего наилучшие показатели воспроизводимости массы дозы и широкое распыление характеризуется препарат Викс Синекс.

გვარონება“, „გაფრქვევის ფართობი (ბრტყელი საიმიტაციო მოდელი)“.

ოქსიმეტაზოლინის ცხრა პრეპარატის ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ დოზირების მექანიზმის ოპტიმალური თანაბარი მუშაობა, რომელიც უზრუნველყოფს დოზის მასის რეპროდუცირების საუკეთესო მანევრებელს და ფართო გაფრქვევას, ახასიათებს პრეპარატს – ვიკს სინექს.

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF CHORIONIC VILLI DURING GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES

Chikvaidze N., Kintraia N., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Gestational trophoblastic diseases (GTDs) represent a heterogeneous group of related lesions, which accounts for 1% of all tumors in female reproductive system [4]. ~80% of all GTDs are molar pregnancies and include two major subtypes of Hydatidiform moles: Complete mole and Partial mole [4]. Hydatidiform mole is associated with the risk of the development of invasive disease, including choriocarcinoma. The incidence of invasive disease after complete mole is 15 to 20%, whilst it is only 1 to 5% after partial mole [6]. Overall, the occurrence rate of choriocarcinomas is one from 20,000-40,000 pregnancies, and one from 40 hydatidiform moles [4].

Histomorphological characteristics of normal chorionic villi varies according to the stage of gestational development. During first trimester, chorionic villi are covered with large layers of cytotrophoblast and syncytiotrophoblast. Stromal vascular component is not prominent [10]. During second trimester, covering two layers are replaced with one layer of syncytiotrophoblast and stromal vascularization is increased. Also, syncytial knots are developed and pink areas start to appear between chorionic villi [10]. During third trimester, the size of chorionic villi is markedly decreased and stromal vascularization is prominent. The number of syncytial knots is further increased. At the later stages of gestation, trophoblastic layers are not easily identified [10]. Eventually, smaller size and branched arrangement of terminal villi increase placental surface size and guarantee the adequate nutrition and oxygenation of fetus [9].

GTDs arise from abnormal proliferation of trophoblast of the placenta. Hydatidiform moles are characterized with abnormal

chorionic villi, trophoblast hyperplasia and hydropic swelling of the chorionic villi [3]. Complete and partial hydatidiform moles differ by gross morphology, histopathology and karyotype [11]. Histologically, complete mole is characterized with diffusely hydropic chorionic villi, which is surrounded by hyperplastic, often atypical, trophoblast. Fetal tissue is not typically present. Partial mole, on the other hand, often contains normal appearing chorionic villi and fetal tissue admixed with hydropic villi. The hydropic changes are focal and less prominent with less trophoblastic hyperplasia and atypia [2]. Complete moles are characterized mostly with 46XX karyotype of paternal origin, due to fertilization of empty egg, whilst partial moles are mainly triploid, due to fertilization of haploid ovum, by two sperms [2]. Due to the advance in clinical diagnostic methods, it is now possible to diagnose molar pregnancy at earlier gestational ages. At this stage the histological characteristics of complete mole are not fully developed and such cases are referred as early complete mole [2].

Differential diagnosis between complete and partial mole, using standard diagnostic, haematoxylin and eosin (H&E) stained, sections is complicated and less reliable. Several studies showed that the concordance rate between pathologists in diagnosing partial and complete moles is about 70% [8]. Discrepancy rate is also higher in differential diagnosis of hydatidiform moles and hydropic changes, especially in differentiating partial mole and hydropic abortions [8], or early complete mole and hydropic abortions [2]. Definite differential diagnostics is also complicated during cytogenetic examination, because some

cases of partial moles are characterised with mosaic triploidy. Besides, some chorionic villi, might be characterized with abnormal morphology and genetic changes, which are not typical for hydatidiform moles [5].

Immunohistochemistry has been shown to be useful in differential diagnosis of GTDs. Some studies show that it is possible to reclassify cases of complete mole to hydropic pregnancy based on the absence of P57 positivity [8]. Also, P63 expression has been shown to be significantly higher in hydatidiform mole and epithelioid trophoblastic tumors, compared to normal placental tissue [7]. Immunohistochemical phenotype of GTDs beyond P57 and P63 are not well studied. Therefore, the aim of our study is to investigate the phenotype of GTDs, as well as of normal chorionic villi using large panel of immunohistochemical markers [1].

Material and methods. Formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks and corresponding H&E stained slides were retrieved from the archive of the Department of Pathological Anatomy, N. Kipshidze Central University Clinic, Tbilisi State Medical University, Georgia. Slides were revised and following histological parameters were assessed: cytotrophoblast, syncytiotrophoblast, syncytial knots, vasculature, macrophages, cysts and myxoid degeneration of the stroma. Five study groups were selected for the subsequent immunohistochemical investigation: I group – normal chorionic villi, II group – chorionic villi with hydropic changes, III group – partial mole, IV group – complete mole, V group – early complete mole. Each group consisted of 10 patients. Standard immunohistochemical procedure, using ready to use antibodies (Leica) against CK7, CK20, P63, PLAP, P57, CK5, CK8/18, CEA, CD34, Ki67, P53, E-cadherin, vimentin, β -catenin and inhibin was performed. Staining results were evaluated by two independent pathologists (T.M. and G.B.). The number of positively stained cells were counted in 10 randomly selected high power fields (40x), in three histomorphological compartments: cytotrophoblast, syncytiotrophoblast and syncytial knots. Statistical analysis was performed using SPSS V.19.0 program (IBM).

Results and their discussion. Immunohistochemical distribution of studied markers was characterized with marked variability between different histologists and study groups.

I group – normal chorionic villi: CK8/18, E-cadherin and P63 positivity were detected in both syncytiotrophoblast and cytotrophoblast layers and in syncytial knots. The mean count of CK8/18 positive cells were 58.5 (± 1.2) in cytotrophoblast layer, 8.2 (± 1.3) in syncytiotrophoblast layer and 4.2 (± 0.1) in syncytial knots (Fig. 1.A). E-cadherin was positive in 75.4 (± 1.8) cells in cytotrophoblast layer, in 68.4 (± 1.6) cells in syncytiotrophoblast layer and in 59.5 (± 1.2) in syncytial knots, whilst it was negative in stroma. The mean number of P63 positive cells were 68.4 (± 1.3) in cytotrophoblast, whilst there were only 5.2 (± 0.6) cells in syncytiotrophoblast layer and 4.2 (± 0.1) in syncytial knots. P57 was positive in cytotrophoblast layer with the median cell count of 85.3 (± 2.9) and syncytiotrophoblast layer with the median cell count of 88.2 (± 3.2), whilst it was absent in syncytial knots. CK7, PLAP, β -catenin, P53 and Ki67 were detected only in cytotrophoblast layer. The average number of positive cells were: 11.2 (± 0.8) for CK7, 8 (± 1.4) for PLAP, 13.4 (± 0.7) for β -catenin, 3.2 (± 0.8) for P53 and 4.2 (± 1.5) for Ki67. β -catenin was negative in stroma. Inhibin was detected in syncytiotrophoblast layer, with the average number of positive cells 28.2 (± 1.4) and in syncytial knots - 21.7 (± 1.2). Inhibin was negative in cytotrophoblast layer (Fig. 1.B). CK20, CK5 and CEA positive cells were not detected in neither cytotrophoblast,

nor in syncytiotrophoblast layer or syncytial knots. Vimentin and CD34 positivity was seen only in stromal component.

II group – hydropic chorionic villi. CK8/18, E-cadherin and P63 positivity were detected in both syncytiotrophoblast and cytotrophoblast layers and in syncytial knots. The mean count of CK8/18 positive cells were 2.2 (± 0.1) in cytotrophoblast, 34.3 (± 1.8) in syncytiotrophoblast and 1.9 (± 0.2) in syncytial knots (Fig. 1.A). E-cadherin was positive in 50.4 (± 1.6) cells in cytotrophoblast, in 55.5 (± 1.4) cells in syncytiotrophoblast and in 35.5 (± 1.4) cells in syncytial knots. The mean number of P63 positive cells were 32.2 (± 1.1) in cytotrophoblast, whilst there were only 2.2 (± 0.5) cells in syncytiotrophoblast and 1.8 (± 0.1) in syncytial knots. P57 positivity was seen in 41.3 (± 1.9) cells in cytotrophoblast and 44.1 (± 2.2) cells in syncytiotrophoblast, whilst it was negative in syncytial knots. CK7, PLAP, β -catenin and Ki67 was seen only in cytotrophoblast. The mean count of positive cells was: 8.2 (± 0.6) for CK7, 21.6 (± 1.1) for PLAP, 10.2 (± 0.6) for β -catenin and 2.2 (± 1.1) for Ki67. β -catenin staining was not detected in stroma. Inhibin was detected in syncytiotrophoblast with the mean cell count of 14.3 (± 1.3) and in syncytial knots – 12.7 (± 1.1), whilst it was negative in cytotrophoblast. CK20, CK5, CEA and P53 staining was completely absent, whilst vimentin and CD34 were detected only in stromal component.

III group – partial mole. Both cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layers, as well as syncytial knots were positive for CK8/18, CK7, PLAP and E-cadherin. The mean count of CK8/18 positive cells were 15.5 (± 0.4) in cytotrophoblast, 70.5 (± 1.5) in syncytiotrophoblast and 10.4 (± 0.3) in syncytial knots. CK7 was positive in 30.7 (± 1.1) cells in cytotrophoblast, 11.6 (± 1.2) cells in syncytiotrophoblast and 9.5 (± 0.4) cells in syncytial knots. PLAP was positive in 40.8 (± 1.7) cells in cytotrophoblast, in 39.9 (± 1.6) cells in syncytiotrophoblast and 37.5 (± 1.5) cells in syncytial knots (fig. 1.C). E-cadherin was positive in 80.5 (± 1.9) cells in cytotrophoblast, in 70.4 (± 1.7) cells in syncytiotrophoblast and in 60.5 (± 1.3) in syncytial knots. P57 was positive in 68.3 (± 1.9) cells in cytotrophoblast and 65.5 (± 2.1) cells in syncytiotrophoblast, whilst it was negative in syncytial knots. P63, β -catenin, P53 and Ki67 was detected only in cytotrophoblast. The mean count of positive cells was: 78.7 (± 1.7) for P63 (fig. 1.D), 11.3 (± 0.5) for β -catenin, 15.2 (± 1.9) for P53 and 20.2 (± 1.8) for Ki67. β -catenin was absent in stroma. Inhibin was detected in syncytiotrophoblast with average of 35.2 (± 1.6) positive cells and in syncytial knots – 23.7 (± 1.3) cells, whilst it was absent in cytotrophoblast. CK20, CK5 and CEA positive cells were not detected in neither cytotrophoblast, nor in syncytiotrophoblast or syncytial knots. Vimentin and CD34 positivity was seen only in stromal component. Vimentin was mainly positive in the peripheral parts of chorionic villi.

IV group – complete mole. Cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layers, as well as syncytial knots were positive for CK8/18, CK20, CK7, PLAP and E-cadherin. The average number of CK8/18 positive cells were 25.5 (± 0.6) in cytotrophoblast, 80.5 (± 1.7) in syncytiotrophoblast and 24.5 (± 0.5) in syncytial knots. CK20 was positive in 75.2 (± 1.2) cells in cytotrophoblast, 69.2 (± 1.4) in syncytiotrophoblast and 50.1 (± 0.2) cells in syncytial knots. CK7 was positive in 50.7 (± 1.3) cells in cytotrophoblast, 25.6 (± 1.5) cells in syncytiotrophoblast and 24.6 (± 1.4) in syncytial knots. PLAP was positive in 28.8 (± 1.2) cells in cytotrophoblast, 19.9 (± 1.3) cells in syncytiotrophoblast and 18.9 (± 1.2) in syncytial knots. E-cadherin positivity was seen in average of 85.5 (± 2.1) cells in cytotrophoblast, 75.4 (± 1.8) cells in syncytiotrophoblast and in 63.5 (± 1.4) cells in syncytial

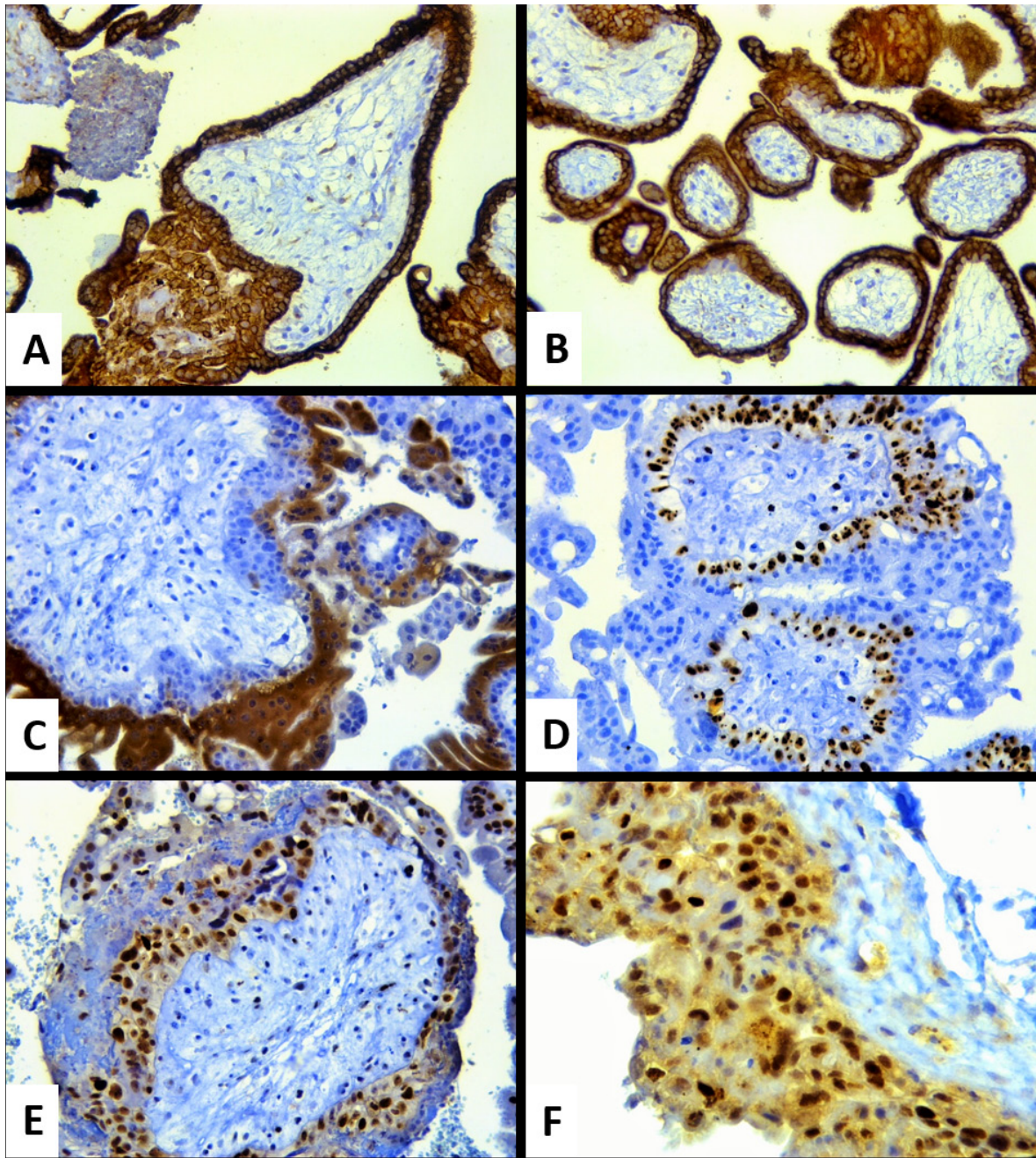


Fig. 1. A. CK8/18 positivity in normal chorionic villi (IHC, x200); B. Inhibin positivity in normal chorionic villi (IHC, x200); C. PLAP positivity in partial mole (IHC, x400); D. P63 positivity in partial mole (IHC, x200); E. P53 positivity in complete mole (IHC, x400); F. Ki67 positivity in complete mole (IHC, x400)

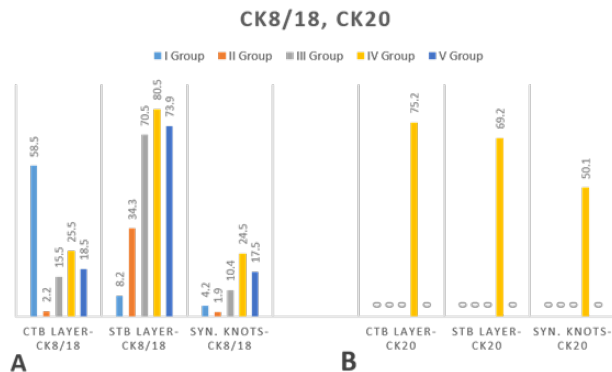
knots. P53 and Ki67 was detected only in cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layers and was absent in syncytial knots. The mean count of P53 positive cells was 35.2 (± 2.4) in cytotrophoblast and 5.3 (± 1.2) in syncytiotrophoblast (fig. 1.E). Ki67 was positive in average of 50.2 (± 2.6) cells in cytotrophoblast and 40.1 (± 1.8) in syncytiotrophoblast (fig. 1.F). P63 and CK5 were detected only in cytotrophoblast layer, with the mean count of positive cells 80.7 (± 1.8) for P63 and 15.7 (± 1.1) for CK5. Inhibin was present in syncytiotrophoblast layer with the mean number of positive cells 45.5 (± 1.9) and in syncytial knots – 33.7 (± 1.7) cells. CEA, vimentin, β -catenin, CD34 and p57 were completely negative all histomorphological components.

V group – early complete mole. Cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layers, and syncytial knots were positive for

CK8/18, CK7 and E-cadherin. The mean count of CK8/18 positive cells were 18.5 (± 0.5) in cytotrophoblast, 73.9 (± 1.6) in syncytiotrophoblast and 17.5 (± 0.4) in syncytial knots. CK7 was positive in 37.7 (± 1.2) cells in cytotrophoblast, 12.8 (± 1.3) cells in syncytiotrophoblast and 11.8 (± 1.2) cells in syncytial knots. E-cadherin was positive in 84.5 (± 2.2) cells in cytotrophoblast, in 76.4 (± 1.8) cells in syncytiotrophoblast and in 62.5 (± 1.4) cells in syncytial knots. P57 and Ki67 were positive in cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layers, whilst syncytial knots were negative. Mean count of P57 positive cells was 48.3 (± 1.6) in cytotrophoblast and 55.5 (± 1.7) in syncytiotrophoblast. Ki67 was positive in 27.2 (± 1.9) cells in cytotrophoblast and 26.6 (± 0.9) cells in syncytiotrophoblast. P63, P53 and β -catenin were positive only in cytotrophoblast layer, with the mean posi-

tive cell count of 75.7 (± 1.8) for P63, 19.2 (± 1.8) for P53 and 13.3 (± 0.6) for β -catenin. Inhibin was positive in average of 41.2 (± 1.8) cells in syncytiotrophoblast and 24.7 (± 1.3) cells in syncytial knots, whilst it was absent in cytotrophoblast layer. CK20, CK5, CEA and PLAP was completely negative, whilst CD34 and vimentin were detected only in stroma.

CK8/18 is positive in chorionic parenchima in all study groups. However, it is characterized with marked variability. In cytotrophoblast layer highest expression of CK8/18 is seen in patients with normal chorionic villi (I group) and it is 26.6 times more compared to patients with hydrophic chorionic villi (II group), 3.8 times more compared to patients with partial mole (III group), 2.3 times more compared to patients with complete mole (IV group) and 3.2 times more compared to patients with early complete mole (V group). In syncytiotrophoblast layer, the highest expression of CK8/18 is present in IV group and minimal expression in I group. The later is 10 times less compared to IV group. CK8/18 count is 2.3 times less in II group compared to IV, and in III and V groups it is slightly less than group IV. In syncytial knots highest count of CK8/18 is seen also in IV group, whilst it is minimal in II group. It is 6 times less in I group, 2.5 times less in III group and only slightly less in V group compared to IV group (graph 1.A). CK20 positivity is detected in all three cellular components in only IV group, with the highest expression rate in cytotrophoblast, whilst it is negative in all other study groups (graph 1B).

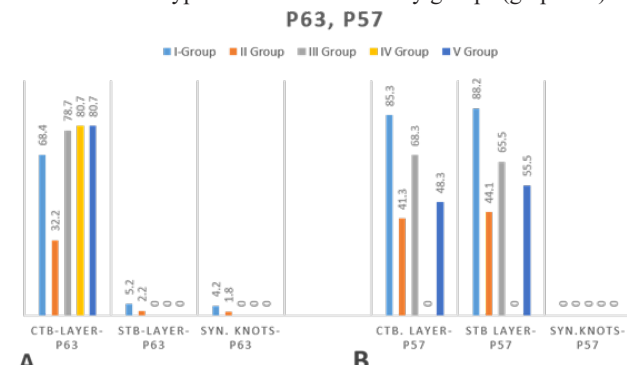


Graph 1. Distribution of CK8/18 (A) and CK20 (B) in study groups. CTB, cytotrophoblast, STB, Syncytiotrophoblast

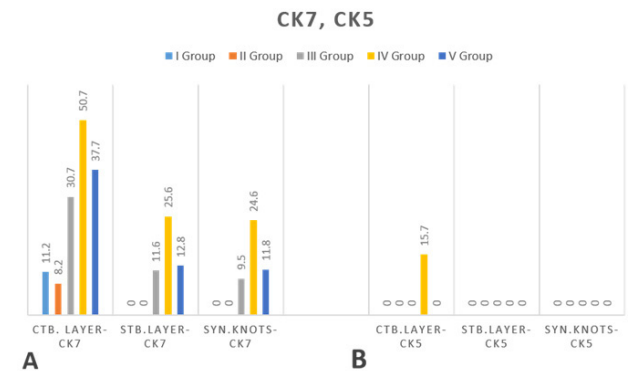
P63 is positive in cytotrophoblast in all study groups, with the maximal expression rate in IV and V groups, which is 1.2 times more compared to I group and 2.5 times more compared to II group. There is no significant difference in P63 expression in III group, compared to IV and V groups. P63 positivity is not present in syncytiotrophoblast layer in III-V study groups, and it is minimal in I and II groups and accounts only 5.2% and 2.2% respectively. In syncytial knots minor expression of P63 was seen in I group (4.2%), whilst it is negative in all other groups (graph 2A). P57 is negative in all cell types in IV group and in syncytial knots in all groups. In cytotrophoblast and syncytiotrophoblast variable expression of P57 is seen in all other groups, with the highest expression in I group and lowest expression in II group (graph 2B).

CK7 is positive in cytotrophoblast layer in all group, with the highest expression in IV group. The expression rate of CK7 is 4.5 times higher compared to I group, 6.2 times higher compared to II group, 1.7 times higher compared to III group and 1.3 times higher compared to V group. In syncytiotrophoblast layer maximal expression of CK7 is seen in IV group and it is 2.1 times higher compared to III and V groups. CK7 is not detected

in syncytiotrophoblast layer in I and II groups. Similar distribution of CK7 is seen in syncytial knots (graph 3A). CK5 is expressed only in cytotrophoblast layer in IV group. It is negative in all other cell types and in all other study groups (graph 3B).

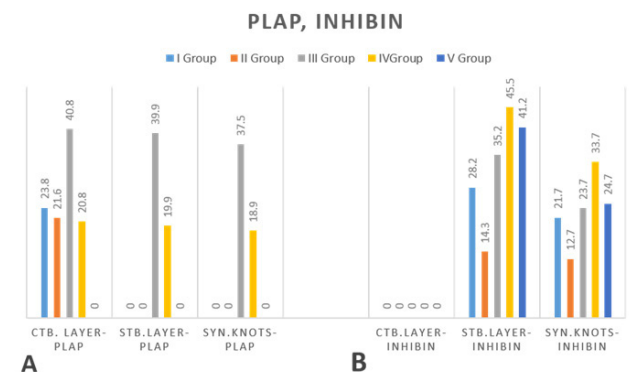


Graph 2. Distribution of P63 (A) and P57 (B) in different study groups. CTB, cytotrophoblast, STB, Syncytiotrophoblast

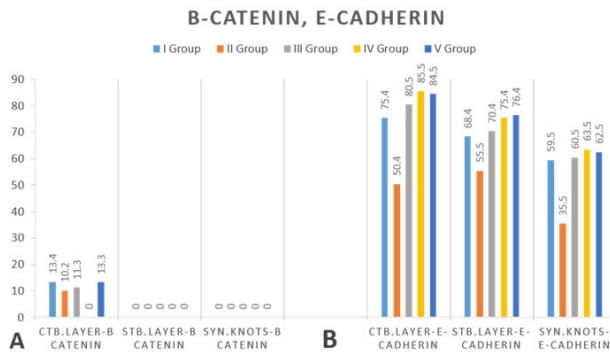


Graph 3. Distribution of CK7 (A) and CK5 (B) in different study groups. CTB, cytotrophoblast, STB, Syncytiotrophoblast

PLAP is expressed in cytotrophoblast layer in I-IV groups, with the maximal expression rate in III group, which is 1.9 times more compared to other groups. In syncytiotrophoblast layer and in syncytial knots PLAP expression is seen only in III and IV groups and it is 2 times higher in III group compared to IV group (graph 4.A). Inhibin is negative in cytotrophoblast in all study groups. Similar rate of inhibin positivity is seen in III-V groups, which is 1.6 times more compared to I group and 3 times more compared to II group. Distribution of inhibin positivity in syncytial knots is similar to its distribution in syncytiotrophoblast layer (graph 4.B).



Graph 4. Distribution of PLAP (A) and inhibin (B) in different study groups. CTB, cytotrophoblast, STB, Syncytiotrophoblast

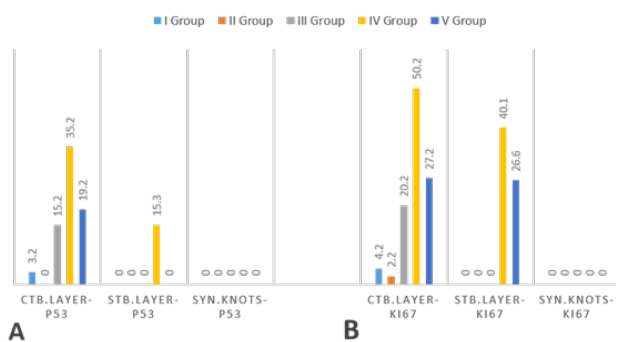


Graph 5. Distribution of β -catenin (A) and E-cadherin (B) in different study groups. CTB, cytotrophoblast, STB, Syncytiotrophoblast

β -catenin is positive only in cytotrophoblast layer in I-III and V groups, and it is characterised with almost similar distribution in these groups (graph 5.A). E-cadherin is expressed in all cell types in all study groups, with the highest expression rate in IV group and lowest expression rate in II group. E-cadherin expression in IV group is 1.7 times higher compared to II group (graph 5.B).

P53 is positive in cytotrophoblast in I and III-V groups, with the maximal expression seen in IV group, which is 2.2 times higher compared to III group, 1.8 times higher compared to V group and 11.8 times higher compared to I group. In syncytiotrophoblast layer P53 is positive only in IV group. In syncytial knots it is negative in all groups (graph 6A). Highest rate of Ki67 positive cells is present in cytotrophoblast layer in IV group, which is 12 times more compared to I group, 23 times more compared to II group, 2.5 times more compared to III group and 1.8 times more compared to V group. The maximal rate of Ki67 positivity in syncytiotrophoblast layer is seen as well in IV group, which is 1.5 times higher compared to V group. Ki67 is negative in syncytiotrophoblast layer in I-III groups and in syncytial knots in all groups (graph 6B).

P53, KI67



Graph 6. Distribution of P53 (A) and Ki67 (B) in different study groups. CTB, cytotrophoblast, STB, Syncytiotrophoblast

Conclusion. Molecular phenotype of trophoblastic layers is characterised with marked variability in gestational diseases, as well as in normal chorionic villi. CK20 positivity is revealed only in complete mole in all cell types, whilst the latter is negative for P57. Significant amount of P63 positive cells is detected only in cytotrophoblast layer in all study groups, whilst ihnibin is negative only in cytotrophoblast layer in all study groups. β -catenin is positive only in cytotrophoblast layer in I-III and V groups, and it is negative in cytotrophoblast layer in complete mole and in other cell types in all study groups. Moderate to high expression of P53 is characteristic for only cytotrophoblast layer during gestational diseases. Only

minor amount of P53 positive cells were found in cytotrophoblast layer in normal chorionig villi. P53 positive cells are also present in syncytiotrophoblast layer of complete mole. Highest expression of Ki67 is found in complete mole in both cytotrophoblast and syncytiotrophoblast layer, followed by early complete mole. In partial mole relatively low number Ki67 positive vells is detected only in cytotrophoblast layer. Overall, study results show that immunohistochemical phenotype of chorionic villi is characterised with marked variability in normal trophoblast, as well as in gestational trophoblastic diseases, which indicates the highly heterogenous nature of cells in chorionic villi. Presented molecular phenotypic characteristics of chorionic villi, might be used as an additional criterion in differential diagnosis of gestational diseases.

REFERENCES

1. Akoury T .et.al. Live births in women with recurrent hydatidiform mole and two NLRP7 mutations *Reprod Biomed Online* 2016; 31(1): 120-124.
2. Baergen RN, Gestational trophoblastic disease: Pathology, 2017 Mar, www.uptodate.com
3. Berkowitz RS, Goldstein DP., Clinical practice. Molar pregnancy, *New England Journal of Medicine* 2009; 360(16):1639-45.
4. Cancer.Net, Gestational Trophoblastic Disease: Statistics, approved by editorial board, 2017 Jul, <https://www.cancer.net/cancer-types/gestational-trophoblastic-disease>
5. Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minami-guchi S, Lage JM, Interobserver and intraobserver variability in the diagnosis of hydatidiform mole, *The American Journal of Surgical Pathology* 2005 Jul;29(7):942-947.
6. Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, Cole LA, Gestational Trophoblastic Disease, 3rd edition, International Society for the Study of Trophoblastic Disease, www.isstd.org 2009. p.1-502.
7. Houghton O, McCluggage WG, The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract, *Advances in Anatomic Pathology* 2009; 16(5):316-21.
8. Romaguera RL, Rodriguez MM, Bruce JH, Zuluaga T, Viciana A, Penalver MA, Mehrdad N, Molar gestations and hydropic abortions differentiated by p57 immunostaining. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2004; 23(2-3):181-90.
9. Sasaki S, et.al. Clinical Usefulness of immunohistochemical staining of p57 kip2 for the differential diagnosis of complete mole. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 905648.
10. Sudhakarbabu Ch, Indira M, The histological changes in human placenta at different stages of maturity, *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 2015;14(7):58-61.
11. Vassilakos P, Riotton G, Kajii T, Hydatidiform mole: two entities. A morphologic and cytogenetic study with some clinical consideration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1977;127(2):167-70.

SUMMARY

PHENOTYPIC CHARACTERISTICS OF CHORIONIC VILLI DURING GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASES

Chikvaidze N., Kintraia N., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Differential diagnosis of gestational trophoblastic diseases (GTP) using standard micromorphological examination is com-

plicated and less reliable. Therefore, the aim of our study was to investigate the immunohistochemical phenotype of chorionic villi during GTP, as well as in physiological cases. Study included five groups: I group – normal chorionic villi, II group – chorionic villi with hydropic changes, III group – Partial mole, IV group – Complete mole, V group – early Complete mole. Following markers were examined using standard immunohistochemistry: CK7, CK20, P63, PLAP, P57, CK5, CK8/18, CEA, CD34 Ki67, P53, E-cadherin, vimentin, β -catenin and inhibin. Study results showed that chorionic villi are characterized with marked phenotypic heterogeneity in normal tissue, as well as in cases of GTP, which can be used as an additional criterion for the differential diagnosis of GTP.

Keywords: chorionic villi, trophoblastic disease, immunohistochemical markers, hydatidiform mole.

РЕЗЮМЕ

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОРИОНОВЫХ ВОРСИНОК ПРИ ГЕСТАЦИОННЫХ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Чикваидзе Н.М., Кинтрая Н.Р., Музашвили Т.З.,
Гаччиладзе М.Д., Буркадзе Г.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
Грузия*

Достоверная диагностика гестационных трофобластических заболеваний (ГТЗ) стандартными морфологическими методами весьма затруднительна.

Целью исследования явилось определение иммуногистохимического фенотипа ворсинок хориона при физиологической беременности и гестационных трофобластических заболеваниях.

Выделены 5 исследовательских групп: I группа – нормальные хорионовые ворсинки, II группа - хорионовые ворсинки с гидрическими изменениями, III группа - частичный пузырный занос, IV группа - полный пузырный занос, V группа – ранний полный пузырный занос. Стан-

дартным иммуногистохимическим методом изучены следующие молекулярные маркеры: CK7, CK20, P63, PLAP, P57, CK5, CK8/18, CEA, CD34, Ki67, P53, E-кадгерин, виментин, β -катенин и ингибин. Результаты исследования показали, что фенотип ворсинок хориона как при физиологической беременности, так и при ГТЗ характеризуется выраженной гетерогенностью, что возможно использовать как дополнительный критерий дифференциальной диагностики.

რეზიუმე

ქორიონის ხაოების ფენოტიპური თავისებურებანი გესტაციური ტროფობლასტური დაავადებების დროს

ნ. ჩიკვაიძე, ნ. კინტრაია, თ. მუზაშვილი, მ. გაჩეჩილაძე, გ. ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

გესტაციური ტროფობლასტური დაავადებების (გტფ) სარწმუნო დიფერენციალური დიაგნოსტიკა სტანდარტული ჰისტომორფოლოგიური გამოკვლევით საკმაოდ გაძნელებულია. კვლევის მიზანს შეადგენდა ქორიონის ხაოების იმუნოჰისტოქიმიური ფენოტიპის შესწავლა ნორმაში და გტფ-ს დროს. შერჩეული იყო ხუთი საკვლევი ჯგუფი: I ჯგუფი - ნორმალური ქორიონის ხაოები, II ჯგუფი - პიდროპული ცვლილებებით მქონე ქორიონის ხაოები, III ჯგუფი - პარციალური ბუშტნამქერი, IV ჯგუფი - სრული ბიშტნამქერი, V ჯგუფი - ადრეული სრული ბუშტნამქერი. სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით შესწავლილია შემდეგი მოლეკულური მარკერები: CK7, CK20, P63, PLAP, P57, CK5, CK8/18, CEA, CD34, Ki67, P53, E-კად-პერინი, ვიმენტინი, β -კატენინი და ინჰიბინი. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ქორიონის ხაოების ფენოტიპი ხასიათდება მკვეთრი პეტეროგენულობით როგორც ნორმაში, ისე გტფ-ს დროს, რაც შესაძლებელია გამოყენებული იყოს როგორც დამატებითი დიფერენციულ-დიაგნოსტიკური კრიტერიუმი.

AVAILABILITY AND UTILIZATION OF HEALTHCARE RESOURCES IN UKRAINE AND SOME OTHER COUNTRIES

Petrashyk Y., Terenda N., Saturdayska H., Panchyshyn N., Lytvynova O., Lishtaba L., Slobodian N., Ndihihgdah K.

*State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University
of the Ministry of Public Health of Ukraine"*

Medical facilities, staff and equipment are central elements of healthcare systems, as they are the determinants of access to health care in general and specialized care in particular. Medical experts are the professional elite. New methods of treatment as well as technological and pharmaceutical discoveries are first introduced in medical facilities, therefore the latter play a leading role in the healthcare system.

Financial resources of every nation, including ones allocated to healthcare, are limited, therefore choices have to be made regarding optimal use of the limited resources to achieve best health results. Important data on resources available to healthcare

are the health staff, infrastructure, medical technology and equipment, as this information enables the authorities to find the right balance to best meet the population's needs in medical care [1].

Our goals were to determine features of availability of medical staff, medical facilities and equipment in the healthcare system, to study the current state and changes in the availability of medical facilities and medical staff to health systems in some countries of the world and in Ukraine.

Material and methods. The study uses current global health statistics by WHO and World Bank as well as data on healthcare resources by Center for Medical Statistics of Ukraine for

Table 1. Health resources in Ukraine and countries by income level (per 10,000 people) [3,4,7]

Countries	Physicians	Nursing and midwifery staff	Dentistry staff	Pharmaceutical staff	Psychiatrists	Hospitals	Hospital beds	Psychiatric beds
Ukraine	37.8	78.27	6.9	0.43	0.73	0.35	67.5	6.8
Low income countries	2.4	5.4	0.3	0.5	<0.05	0.8	21	0.2
Lower middle income countries	7.8	17.8	1.2	4.2	0.1	-	10	0.6
Upper middle income countries	15.5	25.3	-	3.1	0.2	-	32	2.2
High income countries	29.4	86.9	5.8	8.4	1.0	-	54	8.3

the year 2017. It analyzes and compares availability and use of some healthcare resources – medical staff, facilities and equipment – in Ukraine and countries listed as Top 10 in the Ranking of the health system attainment and performance of WHO member states compiled by WHO based on eight measures.

Results and their discussion. The data on number of hospital beds indicates to some extent the availability of in-patient care. Current administrative reporting is the major source of statistics on availability of hospital beds, but these figures do not always include the private sector. The data on psychiatric beds enables us to assess the potential of treatment of serious mental disorders that require inpatient care.

Table 1 presents information on availability of medical facilities and medical staff in countries with different income levels; the data on medical staff accounts for only active health staff, i.e. those who are active participants of the health care workforce. It is important to note that these figures might be overstated or understated in cases where it is impossible to determine whether the number includes health staff in the private sector and whether double-counting errors have been made at part-time employment.

Table 1 shows that the average numbers of hospitals and medical staff are predominantly higher in countries with higher incomes. This data indicates that in Ukraine, the number of physicians, dentists, and psychiatric beds is higher, and the number of hospital beds is much higher than even in high-income countries, while the number of psychiatrists is about the same. The quantity of nursing and midwifery staff in Ukraine is slightly lower than in high-income countries, which, along with the data on availability of medical staff, confirms the trend of increasing share of facilities specializing in nursing care in the developed countries. Unfortunately, the data on average number of hospitals is incomplete, making the comparison impossible. Similar conclusions can be drawn from the comparison of data on availability of medical facilities and staff in various areas [3,4,7].

However, if we compare the data on Ukrainian healthcare shown in Table 2 with those of the top ten countries from the healthcare systems ranking by WHO¹, we can see that almost all indicators characterizing the Ukrainian healthcare system are neither lower nor higher than those of the WHO member states

that have the most advanced systems of medical care: physicians (the lowest number is for Oman – 19.2, the highest for San Marino – 63.6, Ukraine – 37.8), nursing and midwifery staff (Oman – 41.5, Japan – 112.4, Ukraine – 78.27), dentistry staff (Oman – 2.5, Andorra – 9.1, Ukraine – 6.9), pharmaceutical staff (Singapore – 5.1, Japan – 17.0, Ukraine – 0.43, although this number could be caused by statistical errors), psychiatrists (Oman – 0.2, France – 2.2, Ukraine – 0.73), hospitals (Singapore – 0.5, San Marino – 3.2, Ukraine – 0.35), hospital beds (Oman – 17, Japan – 137, Ukraine – 67.5), psychiatric beds (Italy – 1.1, Japan – 27.8, Ukraine – 6.8) [3,4,7]. We clearly see the resource-intensiveness of the health care system in Japan, the country that comes tenth in this ranking. Japan is the leader in five of the indicators.

In the recent decades, medical facilities in Europe have undergone significant changes. Certain factors reduced the length of patients' stay in hospitals, while others increased it. An important part is played by the aging of population, as older people go to hospitals more often and for longer periods. The epidemiological situation is changing (new diseases appear, and the already known ones change their course); diseases caused by lifestyle, diet, and cigarette smoking emerge. Due to the development of medicine and technology (organ transplantation, cancer treatment, etc.) treatment potential is increasing, and it is now becoming possible to provide medical care to wider categories of patients. Minimally invasive methods have decreased the surgical risk, and modern medications have decreased the time of hospitalization. However, some medications have increased the duration of hospital stay, as they have made it possible to treat diseases previously considered incurable.

The last half-century saw a growth in concentration of expensive services such as computed tomography. The developed countries have increased their spending on health care in general and on hospitals in particular. Thus, the total spending on healthcare as a percentage of GDP has grown on average by a factor of 2-2.5, and the expenditures on hospitals make up about 50% of the total healthcare spending. New EU member-states currently spend an average of 7 % of GDP on healthcare, and two-thirds of this amount is spent on hospitals.

To minimize costs, the developed European countries, USA,

¹Ranking of the health system attainment and performance in all of the WHO member states compiled by the World Health Organization based on eight measures (such as overall level of population health; health inequalities within the population; overall level of health system responsiveness – a combination of patient satisfaction and how well the system acts; distribution of responsiveness within the population; the distribution of the health system's financial burden within the population, etc.) and published in the World Health Report 2000. This is a unique ranking; it was not done by the World Health Organization after 2000 because of the complexity and volume of calculations

Table 2. Healthcare resources, infrastructures and technologies in WHO ranking's top-10 and in Ukraine in 2017*

Country	WHO ranking [5]	Physicians	Nursing and midwifery staff	Dentistry staff	Pharmaceutical staff	Psychiatrists	Hospitals	Hospital beds	Psychiatric beds	Computed tomography units (per million people)	Radiotherapy units (per million people)	Mammography units (per 1 million females aged 50-69)
France	1	32.4	106	6.7	10.8	2.2	-	64	9.5	-	7.5	-
Italy	2	40.2	57.2	7.9	11.1	0.8	2.1	34	1.1	-	6.4	-
San Marino	3	63.6	90.9	7.0	7.0	1.6	3.2	38	-	31.8	0	229.1
Andorra	4	36.9	44.4	9.1	11.6	0.7	-	25	1.4	-	-	-
Malta	5	39.1	91.4	4.9	13.3	0.3	0.9	48	14.5	9.3	4.7	99.7
Singapore	6	22.8	71.2	3.9	5.1	0.3	0.5	20	4.2	8.9	3.5	127.6
Spain	7	38.7	53.2	-	12.0	0.9	1.6	31	4.3	13.9	4.2	-
Oman	8	19.2	41.5	2.5	8.8	0.2	1.3	17	0.3	6.9	0.6	149.8
Austria	9	52.3	83.0	5.8	7.1	2	-	76	4	28.5	5.4	-
Japan	10	23.7	112.4	8.0	17.0	1	-	137	27.8	101.2	7.2	227.3
Ukraine	79	37.8	78.27	6.9	0.43	0.73	0.35	67.5	6.8	3.73	2.7	52.5

* - the data is per 10,000 people, unless otherwise specified

Table 3. Changes in healthcare resources in Ukraine in 2014-2017*

Year	Physicians	Nursing and midwifery staff	Dentistry staff	Pharmaceutical staff	Psychiatrists	Hospitals	Hospital beds	Psychiatric beds	Computed tomography units (per million people)	Radiotherapy units (per million people)	Mammography units (per 1 million females aged 50-69)
2014	35.3	76	6.8	0.4	1	0.4	90	9.4	1.3	2.4	56.6
2017	37.8	78.27	6.9	0.43	0.73	0.35	67.5	6.8	3.73	2.7	52.5

* - the data is per 10,000 people, unless otherwise specified

Canada, Australia, have been trying to reduce the number of hospital beds and the length of stay of patients in hospitals, as well as to restructure medical facilities and to shift some of their functions to other facilities. Hospitals continue to be tasked with treating patients who require specialized, intensive medical care, extensive diagnostics, and advanced methods of treatment.

Additionally, an important qualitative indicator of resource availability in healthcare systems is the number of medical devices and equipment. Medical devices are essential in prevention, diagnosis and treatment of diseases, as well as rehabilitation and palliative care. Nowadays, the availability of radiotherapy, computed tomography, and mammography units is an indicator of the presence of expensive high-quality equipment for diagnostic tomography and radiotherapy of cancer. Information on the availability of medical devices and equipment to the WHO ranking's top 10 and Ukraine, shown in Table 2, indicates that Ukraine is lagging behind significantly in the aspect of infrastructures and technologies [6].

In the course of optimization as part of the ongoing healthcare reform, from 2014 to 2017, Ukraine has reduced the number of hospitals (from 0.4 per 10,000 people in 2014 to 0.35 in 2017), hospital beds (from 90 to 67.5), psychiatric beds (from 9.4 to 6.8 respectively), and increased the number of physicians, nursing and midwifery staff, dentistry and pharmaceutical staff, psychiatrists, computed tomography units, radiotherapy units (Table 3).

Reduction of the number of beds is accompanied by reduced length of patients' stay in hospitals: after intensive care, patients are transferred to facilities providing nursing care, or get medical care at home. This is facilitated by the new standards of care, such as reduced post-operation hospital stay, new technology, growing number of outpatient facilities. The EU countries have reduced hospital stay on average from 12 to about 5-7 days, for females after childbirth without complications – up to 24 hours, and tuberculosis is treated in ambulatory conditions; instead, in Ukraine, these cases on average entail 12-14 days, 8 days, and many months of hospital stay respectively [6].

However, there can be no universal recommendations for optimal number of hospital beds common to different social, economic, and environmental conditions. In the developing countries, where medical facilities also have medical-social functions, the number of hospital beds cannot be reduced to the same level as in many developed countries where hospitals provide mainly specialized care at acute diseases [6].

The optimization was done differently in different countries: Germany reduced the number of beds by 7% without closing down any hospitals in the 1990s; the UK and Ireland closed down a third of their in-patient facilities; Belgium, Denmark, and France established medical facilities of a new type. Restructuring of health care is one of the ways of reshaping hospitals. Thus, the reduction of the number of hospital and psychiatric beds in the UK is accompanied by an increase of the number of facilities providing medical services in home-like conditions. Thus, the development of alternative forms of long-term medical care makes it possible to refer certain patients to facilities more suitable for them. The development of social services and new drugs helps many patients adapt well to the environment. Meanwhile, hospitals take care of the patients who are seriously ill, which requires a different kind of training of nurses and attendants. Reduction of the number of beds also has negative consequences: premature discharge of patients from hospitals, which sometimes leads to re-hospitalization, increased time of patients' waiting for procedures.

Planning of health care, even when relying on good grounds, is very difficult because hospital services encompass a long period of time. It is possible to predict demographic processes and the development of certain diseases. For instance, that the escalation of smoking among adolescents will lead to increased case-rate of lung cancer in 30 years; that positive changes in diet of the inhabitants of a particular area would lead to fewer cases of cardiovascular diseases in a few years. This information makes it possible to predict changes in diseases with which patients will be coming to hospitals, and to make quantitative and qualitative changes accordingly in health care services, in the number of respective medical staff. Instead, it would be more difficult to predict the effects of political, economic and technological changes.

Conclusions. During healthcare reform in Ukraine, in the course of optimization, there was an increase in the number of physicians, nursing and midwifery staff, dentistry and pharmaceutical staff, psychiatrists, computed tomography units, radiotherapy units, and a reduction in the number of hospitals and hospital beds. However, Ukraine still experiences shortage of physicians, including primary care physicians. World tendencies have been to decrease hospital beds, but to grow the scope and scale of medical care; specialized hospitals admit patients with serious diseases and a chance of recovery; number of specialized departments increased; share of emergency care grew, operation departments are used for more complex operations; more beds are allocated for intensive and post-operative care, and fewer – for patients with acute diseases in the traditional sense; easier cases requiring minor medical care are treated outside of hospitals.

REFERENCES

1. Lytvynova O.N., Terenda N.O. Scientific and technological progress as the basis for transforming the health care system. Bulletin of Social Hygiene and Public Health Organization Ukraine 2013; 3: 64-67.
2. World Health Statistics 2017: Monitoring Health for the SDGs. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream>

3. World Bank Statistics. Available from: <https://data.worldbank.org/> (Accessed 11 November 2018).
4. WHO Global Health Workforce Statistics. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.HWF> (Accessed 11 November 2018).
5. World Health Organization. The World Health Report 2000. Press release. 21 June 2000. Available from: https://www.who.int/whr2000enpress_release.htm (Accessed 3 November 2000).
6. Lytvynova O.N., Romanyuk L.M., Kolomyichuk V.S. Economic issues of the healthcare in Ukraine. Bulletin of Social Hygiene and Healthcare Organization of Ukraine 2012; 1: 95-97.
7. Center for Medical Statistics of Ukraine 2017 Data. (Accessed 23 October 2018) Available from: <http://medstat.gov.ua>

SUMMARY

AVAILABILITY AND UTILIZATION OF HEALTHCARE RESOURCES IN UKRAINE AND SOME OTHER COUNTRIES

Petrashyk Y., Terenda N., Saturdayska H., Panchyshyn N., Lytvynova O., Lishtaba L., Slobodian N., Ndihihidah K.

State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Public Health of Ukraine"

Aims - to identify features of availability of health staff, facilities and equipment in healthcare, to examine the current state and changes in the number of health facilities and medical staff in health care systems in the countries of the world and in Ukraine.

The study uses current global health statistics by WHO and World Bank as well as data on healthcare resources by Center for Medical Statistics of Ukraine for the year 2017. It analyzes and compares availability and use of some healthcare resources in Ukraine and Top 10 countries in the WHO Ranking. The article studies the current state of availability of medical staff, facilities and equipment in health systems in the countries of the world and in Ukraine; analyzes changes in recent decades in the quantitative and qualitative indices of health, and in the number of health facilities and staff. Recent changes show the following trends: total number of hospital beds is reduced, but the scope and volume of medical care increases; there is an increase in the number of specialized facilities that admit mainly patients with serious diseases; the significance of emergency medical care is growing.

Keywords: healthcare resources, medical facility, medical staff.

РЕЗЮМЕ

НАЛИЧИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕСУРСОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УКРАИНЕ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ СТРАНАХ

Петрашик Ю.Н., Теренда Н.А., Сатурская Г.С., Панчишин Н.Я., Литвинова О.Н., Лиштаба Л.В., Слободян Н.А., Ндигида К.Д.И.

Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского", Украина

Цель исследования - определить особенности наличия объектов и оборудования в здравоохранении, изучить те-

