

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (308) Ноябрь 2020

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (308) 2020

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

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

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

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

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

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

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

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

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

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

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, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

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

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

Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

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

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

Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Ketevan Ebralidze, Otari Gerzmava,

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

Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze,

Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti,

Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili,

Ramaz Shengelia, Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board

7 Asatiani Street, 4th Floor

Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91

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.

WEBSITE

www.geomednews.org

Phone: +1 (917) 327-7732

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Kurashvili R., Giorgadze E., Metreveli D., Gordeladze M., Brezhneva E. RESOLUTION OF NATIONAL ADVISORY BOARD «THE PLACE OF ADVANCED INSULIN THERAPY IN GEORGIA».....	7
Kaniyev Sh., Vaimakhanov Zh., Doskhanov M., Kausova G., Vaimakhanov B. RECENT TREATMENT RESULTS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS BY PAIR METHOD (PUNCTURE, ASPIRATION, INJECTION, REASPIRATION).....	11
Бондарев Г.Г., Голук Е.Л., Даровский А.С., Сауленко К.А., Гайдай Е.С. АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ L-PRP У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ МЕНИСКА КОЛЕННОГО СУСТАВА.....	14
Kvaratskhelia N., Tkeshelashvili V. IMPACT OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL FACTORS ON PRETERM BIRTH	19
Кучеренко О.Н., Чайка Г.В., Костюк А.Л., Сторожук М.С., Костюк И.Ю. ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВУШЕК РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ.....	25
Дынник В.А., Дынник А.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КАК ЗАЛОГ УСПЕШНОГО ФОРМИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА	32
Bezshapochnyy S., Podovzhnii O., Polianska V., Zachepylo S., Fedorchenko V. OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ENT MYCOSIS (REVIEW).....	36
Shkorbotun Y. EVALUATION OF THE UKRAINIAN VERSION OF SNOT-22 QUESTIONNAIRE VALIDITY FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL SEPTUM DEVIATION	43
Вакалюк И.И., Вирстюк Н.Г., Вакалюк И.П. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	47
Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T., Nadareishvili I., Tabagari S. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED IL-6 LEVELS IN AMBULATORY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE	52
Kostenchak-Svystak O., Nemesh M., Palamarchuk O., Feketa V., Vasylynets M. THE INFLUENCE OF BODY COMPOSITION ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WOMEN.....	58
Усыченко Е.Н., Усыченко Е.М. МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ НА ОСНОВАНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.....	63
Gordienko L. PREVENTIVE MEASURES FOR ARTERIAL HYPERTENSION RISK FACTORS AMONG MEDICAL STAFF OF FEOFANIYA CLINICAL HOSPITAL OF STATE MANAGEMENT DEPARTMENT.....	67
Nezgoda I., Moroz L., Singh Sh., Singh O. MODERN APPROACHES IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B IN REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA	71
Сыздыкова М.М., Моренко М.А., Гатауова М.Р., Темирханова Р.Б., Шнайдер К.В. РОЛЬ ФЕКАЛЬНЫХ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ.....	80
Ostrianko V., Yakubova I., Buchinskaya T., Volkova S., Tsypan S., Skrypnuk Y. SYSTEMATIZATION OF STAINED DENTAL PLAQUE IN CHILDREN	85
Явич П.А., Кахетелидзе М.Б., Чурадзе Л.И., Габелая М.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ АХТАЛА В КОСМЕТИКЕ И КОСМЕЦЕВТИКЕ.....	92

Mchedlidze K., Shalashvili K., Aneli J. MICROSTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF RHODODENDRON PONTICUM L. LEAVES	98
Opanasenko D., Krychevska O., Kuryk O., Zakhartseva L., Rudnytska O. MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS (REVIEW AND CASE REPORT).....	101
Лазарев И.А., Проценко В.В., Бурьянов А.А., Черный В.С., Абудейх У.Н., Солоницын Е.А. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМЫ КОСТЬ-ФИКСАТОР ПРИ НАПЫЛЕНИИ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТА МАТЕРИАЛОМ НА ОСНОВЕ БИОАКТИВНОГО СТЕКЛА И ГИДРОКСИАПАТИТА	110
Tsertsvadze T.Sh., Mitskevich N., Datikashvili-David I., Ghirdaladze D., Porakishvili N. ATTACHMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA CELLS BY AUTOLOGOUS POLYMORPHONUCLEAR NEUTROPHILS MEDIATED BY BISPECIFIC ANTI-CD19/CD64 ANTIBODY.....	118
Сорока Ю.В., Андрейчук И.Я., Лихацкий П.Г., Фира Л.С., Лисничук Н.Е. НАРУШЕНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА	123
Kakabadze E., Grdzelishvili N., Sanikidze L., Makalatia Kh., Chanishvili N. REVIVAL OF MICROBIAL THERAPEUTICS, WITH EMPHASIS ON PROBIOTIC LACTOBACILLUS (REVIEW).....	129
Kassymov K., Myssayev A., Tlemissov A., Zhunussov Y., Zhanaspaev M. TRANS-ILIAC DYNAMIC NAIL FOR MINIMALLY INVASIVE FIXATION OF THE POSTERIOR PELVIC RING INJURY: A BIOMECHANICAL STUDY.....	135
Alibegashvili M., Loladze M., Gabisonia T., Gabisonia G., Tsitsishvili D. HYALURONIDASE OINTMENT IN TREATMENT OF HYPERTROPHIC SCARS	140
Agladze D., Iordanishvili S., Margvelashvili L., Kldiashvili E., Kvividze O. PREVALENCE OF PAH MUTATIONS IN GEORGIAN PKU PATIENTS COMPARED TO MOST FREQUENT PAH MUTATIONS IN EUROPEAN POPULATIONS.....	143
Аширбеков Г.К. НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ АДАПТАЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ КЛАССОВ ПЕСТИЦИДОВ.....	149
Цигенгагель О.П., Глушкова Н.Е., Самарова У.С., Бегимбетова Г.А., Хисметова З.А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИМИ ОШИБКАМИ (ОБЗОР).....	155
Сергеев О. COMPULSORY LICENSING IN CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC AS A TOOL FOR ENSURING THE BALANCE BETWEEN RIGHTS-HOLDERS' AND SOCIETY'S INTERESTS.....	160
Kalibekova G., Rakhypbekov T., Nurbakyt A., Semenova Y., Glushkova N. PERINATAL CARE INDICATORS IN ALMATY, KAZAKHSTAN FOR 2013-2017: A CROSS-SECTIONAL STUDY.....	165
Pkhakadze I., Ekaladze E., Jugheli K., Abashishvili L. TOPICAL ISSUES OF COPD MANAGEMENT IN GEORGIA.....	171
Гиляка О.С., Мерник А.М., Ярошенко О.М., Гнатенко К.В., Слюсар А.М. ПРАВО НА ЭВТАНАЗИЮ КАК ПРАВО ЧЕЛОВЕКА ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ	175
Балюк В.Н., Гринько Л.П., Домашенко А.М., Остапенко Ю.И., Задыхайло Д.Д. ОТДЕЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОСМЕРТНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В УКРАИНЕ.....	180
Дидковская Г.В., Коваленко В.В., Фиалка М.И., Самотиевич В.А., Сабадаш И.В. ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ КОРРУПЦИОННЫХ ПРАВОНАРУШЕНИЙ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ УКРАИНЫ И ГРУЗИИ	185
Gerbut V., Karabin T., Lazur Y., Mendzhul M., Vashkovich V. CONVERSION THERAPY BANS IN NATIONAL LEGISLATIONS AROUND THE GLOBE.....	192

RESOLUTION OF NATIONAL ADVISORY BOARD «THE PLACE OF ADVANCED INSULIN THERAPY IN GEORGIA»

Kurashvili R., Giorgadze E., Metreveli D., Gordeladze M., Brezhneva E.

National Centre for Diabetes Research; National Institute of Endocrinology; Tbilisi State Medical University, Georgia

The National Advisory Board (NAB) dedicated to «The place of advanced insulin therapy in Georgia» was held with the support of Novo Nordisk (Denmark) in Tbilisi, on October, 2, 2020

The National Advisory Board consisting of the chairman Prof. R. Kurashvili, Director of National Centre for Diabetes Research, and members of the NAB: Prof. E. Giorgadze, Director of National Institute of Endocrinology; Prof. D. Metreveli, Prof. D. Metreveli, Head of the Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University; Prof. M. Gordeladze, Head of the Department of Endocrinology, Zhvania Clinic; PhD T. Zerekidze, endocrinologist at National Institute of Endocrinology; PhD L. Nikoleishvili, Head of dep. at Diacor Clinic; PhD M. Khubua, Leading specialist at Inova; PhD E. Patsatsia, Zhvania Clinic; Prof. A. Y. Kulikov, 1-st MMA by Sechenov, Moscow, Russia.

The aim of the NAB was to discuss current unmet needs on treatment of diabetes, the place of innovative insulin therapy, and in particular new possibilities that insulin degludec can bring to people with diabetes in Georgia, both in terms of efficacy and cost-effectiveness.

Insulin degludec is a new-generation basal insulin analogue with an unique mode of protraction, with proven clinical benefits such as reduced glycaemic variability, hypoglycaemia, indicated for patients with type 1 and type 2 and children as young as 1 year of age.

Welcoming the NAB, the chairman Prof. R. Kurashvili noted that the number of patients with diabetes has been steadily increasing to reach 700 million in 2045, according to experts' estimate [1].

Despite the emergence of new highly effective noninsulin medicine, the needs for insulin therapy is increasing, which is associated with the peculiarities of diabetes development.

Prof R. Kurashvili mentioned Swedish trial published in Lancet in 2018 where five replicable clusters of patients with diabetes were identified, which had significantly different patient characteristics, risk of diabetic complications and the initiation of treatment.

According to data-driven cluster analysis based on BMI, age at onset of diabetes, homeostasis model assessment (HOMA) with estimation of β -cell function (HOMA2-B) and insulin resistance (HOMA2-IR) based on C-peptide concentrations calculated with the HOMA calculator, presence or absence of GADA, 24% of patients with onset diabetes need insulin therapy [2].

At the same time, as modern guidelines emphasize, in order to minimize risk of hypoglycaemia, recommended to use basal insulins with a lower risk of hypoglycaemia, which certainly includes insulin degludec [3].

Prof. R. Kurashvili also focused on the new criteria for compensation of glycaemic control TIR (time in range), generally refers to the time spent in an individual's target glucose range (usually 70–180 mg/dL, but occasionally 70–140 mg/dL) [4]. Optimal TIR is 70%. Time below TIR, assessed as hypoglycaemia, should be no more than 4% without severe hypoglycaemia [5].

Reducing the time spent in target glycaemic range during the day increases the frequency of microalbuminuria and retinopathy [6].

Prof. Ramaz Kurashvili shared with the participants the first experience of treatment of the patients with high rate of hypoglycaemia including the patients with oncological diseases, received specific chemical therapy with high glycaemic variability. The use of insulin degludec made it possible to improve, achieve a more stable level of glycaemia and reduce the rate of hypoglycaemia.

Continuing the topic of the importance of adequate insulin therapy in type 2 and 1, Prof D. Metreveli drew the attention of the audience to 3 main challenges of insulin therapy: variability, hypoglycaemia and lack of flexibility in insulin therapy.

Variability of glycaemia “within - day” 3,4 mmol/l [61,2 mg/dl] and more increases the risk of cardiovascular outcomes more than 2,5 times [7]. Variability in FPG (“day-to-day”) is predictive of decreased survival in patients with type 2 [8]. Variability has a direct correlation with the frequency of hypoglycaemia [9].

Hypoglycaemia has long been recognised as a dangerous side-effect of treatment of diabetes with insulin. With its potential to disrupt cerebral function, hypoglycaemia can have a major effect on peoples' lives. Study findings have suggested that hypoglycaemia is associated with an increased risk of cardiovascular events and mortality. Different mechanisms by which hypoglycaemia might provoke cardiovascular events have been identified in experimental studies, and in clinical studies cardiac arrhythmias have been reported to be induced by hypoglycaemia [10].

At the same time, Prof. D. Metreveli highlighted, there is a problem of non-recognition of hypoglycaemia by patients and underestimation of the importance of hypoglycaemia by health care professionals.

It was noted HAT study, involving 27,5 thousand patients in real clinical practice, demonstrated that deterioration of glycaemic control and an increase of HbA1c are accompanied by an increase of hypo incidents [11].

Inflexible dosing regimens can make it difficult to take insulin as prescribed and may lead to patients omitting or altering insulin doses. Based on the GAPP™ survey, 27.6% of patients who missed insulin doses indicated they had difficulty taking their insulin at the prescribed time. Furthermore, one-third of patients reported insulin omission/non-adherence at least 1 day in the last month, with an average of 3.3 days. Among physicians, three quarters reported that their typical patient does not take their insulin as prescribed and most (87.6%) agreed that many insulin-treated patients do not have adequate blood glucose control. Most (85.8%) physicians said they wished insulin treatments could be more flexible. The number of injections taken and taking insulin at prescribed times were the two most commonly reported (by patients and physicians) difficulties patients have with insulin treatment. Thus, a more flexible dosing regimen may reduce the burden of insulin treatment and encourage adherence [12].

Prof. D. Metreveli noted that longer insulin half-life, providing an extended duration of action without increased risk of hypoglycaemia, could therefore simplify management, increase flexibility in dosing and better accommodate the needs of patients than current insulins.

Speaking about the application of clinical benefits of degludec in real clinical practice, Prof E. Giorgadze noted, that degludec is a new-generation basal insulin with an ultra-long duration of action.

Due to its structure and formulation, degludec forms stable and soluble multihexamers upon injection. Insulin monomers then slowly and gradually dissociate from the multihexamers and are subsequently absorbed into the bloodstream to provide an ultra-long duration of action more than 42 hours [13].

A number of clinical pharmacological studies have shown that degludec exhibits flat and stable steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in patients with diabetes [14,15]. The flat and stable profile of degludec was preserved in children, adolescents and elderly patients [16]. The pharmacokinetic profiles were similar in patients with renal or hepatic impairment to normal individuals [17,18].

Euglycemic glucose clamp studies conducted in patients with type 1 diabetes demonstrated that degludec presents significantly lower variability in blood glucose-lowering effect between injections than glargine U100 and U300 [19,20].

As a result insulin degludec has very low risk of hypoglycaemia. It was confirmed in BEGIN trials where the risk of nocturnal hypos were lower on insulin degludec on 26% compared with insulin glargine U100 [21].

Crossover, double-blinded SWITCH 1&2 trial proved undeniable profits of insulin degludec for patients with high risk of hypoglycaemia by reducing the risk of nocturnal and severe hypoglycaemia by more than a third for type 1 and more than 45% for type 2 [22,23].

These results have been confirmed in real-life clinical practice study. When compared with insulin glargine U100 (EU-TREAT study), the risk of all hypos on degludec was 21% lower in type 1 and 60% lower in type 2. The risk of severe hypoglycaemia was 85% lower in type 1 and 92% lower in type 2 [24].

CONCLUDE study showed a dramatic reduction in the number of severe hypoglycaemia as well as the number of patients with hypos on degludec (-80%) compared with insulin glargine U300 [25].

Thus, Prof. E. Giorgadze noted, using insulin degludec we can get closer to solve the one of the problem of insulin therapy – hypoglycaemia.

The efficacy and safety of degludec were demonstrated in force- flexible regime with intervals of injection 8 and 40 hours in the frame of BEGIN 3a phase [26]. It means that we can allow patients for whom it is important to use a flexible regime of insulin therapy with degludec, Prof. E. Giorgadze highlighted, improving quality of life without compromising glycaemic control.

Also cardio-vascular safety of insulin degludec proven in DEVOTE study were discussed by the members of the advisory board. It was noted the benefit of insulin degludec in patients with type 2 and chronic kidney disease (CKD) in the form of reduced risk of hypoglycaemia and cardiovascular mortality [27].

In conclusion, Prof. E. Giorgadze focused on the following benefits of insulin degludec:

- Simplicity of titration
- Stable and effective profile
- Low variability

- Low risk of hypos
- Safe flexible regime
- Cardio-vascular safety
- Additional benefit for patients with CKD.

Insulin degludec is indicated for patients with type 1 and 2, who have high risk of hypoglycaemia or labile diabetes, flexible regime of injections, cardiovascular diseases or CKD, failure of prior therapy.

According to the opinion of Prof. M. Gordeladze, insulin degludec may take a special place in the treatment of diabetes in children and adolescents.

Prof. M. Gordeladze noted that the use of insulin in children and adolescents

with type 1 diabetes is a challenge because of the heterogeneity of these patients and their lifestyles, with consequent unpredictability in blood glucose level.

Hypoglycemia is the most often acute complication of type 1 in children.

The rates and duration of hypos increase in 6 year children and younger [28].

Hypoglycemia in childhood impairs brain functions and decrease cognitive capability. Long sever night hypoglycemia increases the risk “dead-in- bed -syndrome” [29].

Hyperglycaemia with ketoacidosis (DKA) is another dangerous acute complication of type 1 in children. Cerebral injury is the major cause of mortality and morbidity and cerebral edema accounts for 60% to 90% of all DKA deaths. From 10% to 25% of survivors of cerebral edema have significant residual morbidity.

Children without overt neurological symptoms during DKA treatment may have subtle evidence of brain injury, particularly memory deficits, after recovery from DKA. Magnetic resonance imaging (MRI), spectroscopy, and cognitive assessments show morphologic and functional brain changes that are associated with adverse neurocognitive outcomes in the medium term [30].

A new ultralong-acting basal insulin, insulin degludec, has the potential to mitigate some of these challenges, notably variability in the glucose-lowering action of the basal insulin component of an insulin regimen, and consequent risks of hypo- and hyperglycaemia with ketoacidosis.

Prof. M. Gordeladze mentioned that BEGIN Young study (degludec + aspart OD, versus detemir + aspart BID) showed a numerical reduction in the rates of ketosis with degludec when compared with insulin detemir (41%) in two phase 3b clinical trials in pediatric patients with diabetes. Thus, use of degludec might also form a useful therapeutic strategy in children with type 1, particularly those with recurrent ketosis events [31].

It was noted that the pharmacokinetic of degludec is equivalent in adults and children [32]. It is worth to note, despite the physiological differences between these age groups, the results of the Flex T1 study in adults with T1D may be for paediatrics’ practice. The Flex T1 study demonstrated that once steady state is achieved, there is considerable latitude to vary the dosing interval at the patient’s convenience (± 16 h giving a range of 8-40 h between injections), provided that the patient continues to receive, on average, one injection every 24 h. These properties may give degludec a flexibility in dose timing in children, that is not available with other basal insulins that have a shorter half-life and sometimes very important for improving glycaemic control, quality of life and adherence to treatment.

According to the Prof. M. Gordeladze, insulin degludec will have definite advantages for treatment children with non-stable diabetes, frequent hypoglycaemia, a tendency to hyperglycaemia with ketosis, as well as who needs a flexibility in dose timing.

The implementation of innovative medicine in real clinical practice is impossible without pharmacoeconomic analysis including the estimation of value and impact of new products to healthcare system.

Prof. A. Kulikov, as a pharmacoeconomist, presented cost-effectiveness and budget impact analysis of insulin degludec. Globally, the prevalence of diabetes is increasing and this imposes a major economic burden upon healthcare systems. A significant proportion of this expenditure is as a result of treating the micro- and macro-vascular complications arising from prolonged exposure to high blood glucose concentrations [33].

Prof. Kulikov noted that that pharmacoeconomic analysis is an effective approach to make decision on the procurement of innovative medicines by states .

Currently, health authorities of developed countries are more interested not in the value of treatment of diabetes, but in the value of the treatment results such as a decrease of acute and chronic complications, quality and duration of life.

Using the results of the real-world clinical study EU-TREAT such as decrease of HbA1c, rate of hypoglycaemia and quality of life, cost-effectiveness finalises with assessment of the impact on the budget of insulin degludec compared with glargine U100 were carried out in UK and Sweden. Both health economic assessments shown that treatment with degludec was less costly and more efficient [34,35].

In Russian Federation the same analysis showed that insulin therapy with degludec had greater efficacy compared with insulin glargine U100 and U 300 for the considered efficacy indicators. According to the efficiency criterion “lowering the level of HbA1c”, the use of degludec was economically beneficial. According to the efficiency criterion, the quality-adjusted life-year - QALY, the use of insulin degludec was cost-effectiveness.

Budget impact analysis showed that an increase in the share of degludec up to 30% would lead to a decrease in direct medical costs by 0.62% for type 1 diabetes and a slight increase in costs within 4% for type 2 diabetes [36]. Based on the health economic outcome results, Health authority of Russian Federation approved insulin degludec as a vital medicine with cost coverage by the state.

In the discussion that followed the presentations, the members of Advisory board were discussing the place of insulin degludec in Georgia.

PhD L. Nikoleishvili shared with the participants the first experience of treatment of the patients with high rate of hypoglycaemia. The use of insulin degludec made it possible to improve glycaemic control, achieve a more stable level of glycaemia and reduce the rate of hypoglycaemia. The expert emphasized the simplicity and safety of titration.

PhD E. Patsatsia highlighted the benefits of insulin degludec in children with type 1: low risk of hypos, low variability and low risk of ketoacidosis.

PhD T. Zerekidze drew the attention of the members of advisory board to the clinical and pharmacoeconomic benefit of insulin degludec in patients with type 1, nothing complicated in managing of these patients on degludec.

All members of Advisory board agreed that insulin de-

gludec is an innovative ultra-long-action insulin with proven clinical benefits: reducing of glycaemic variability, rate of hypoglycaemia and ketoacidosis, improvement of glycaemic control in clinical trials and real –life clinical practice.

Health-economic outcomes have proven the economic efficacy of insulin degludec and positive influence budget in long-term by improving control and reducing the risk of acute and chronic complications despite the relatively high price.

Insulin degludec has the unique PK profile and offers solutions to a wide spectrum of issues faced by such challenging patient population as children and adolescents . The stability and flexibility of degludec can help patients and caregivers address issues most commonly associated with this population, i.e., unpredictable lifestyle, poor treatment adherence, and higher risk of hypoglycaemia and hyperglycaemia with ketoacidosis.

Taking into account all mentioned above experts agreed that insulin degludec need to be provided a wide access for children and adolescents through state reimbursement channel.

REFERENCES

1. Diabetes Atlas, 9-th Editions, IDF, 2019
2. Ahlqvist et al. Lancet Diabetes Endocrinology 2018; 6: 361-9
3. Diabetologia, <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
4. Th. Danne et al. Diabetes Care 2017;40:1631–1640
5. Tadej Battelino et al. Dia Care 2019;42:1593-1603
6. Roy W. Beck et al. Dia Care 2019;42:400-405
7. Su G., Mi S., Tao H. et al. Cardiovasc Diabetol 2011;10:19.
8. Muggeo et al. Diabetes Care 2000;23:40–50
9. Chantal Mathieu, EASD 2004, Poster 841:PS 64
10. Simon R Heller. Lancet Diabetes Endocrinol 2019 Published Online March 26, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
11. Elliott.L. et all, EASD, 2015, Abstract book,19
12. Peyrot et al. Diabetes Care 2010 ; 33 :240–5
13. Jonassen et al. Pharm Res 2012;29:2104–14
14. Jonassen et al. Diabetes 2010;59(suppl. 1):0039-OR
15. Kurtzhals et al. Diabetologia 2011;54(suppl. 1)
16. Biester et al. Pediatric Diabetes 2014;15:27–33
17. Kiss et al. Clin Pharmacokinet 2014;53:175–83
18. Korsatko et al. Drugs Aging 2014;31:47–53
19. Heise T, et al . Diabetes Obes Metab 2012;14:859–64.
20. Heise T, et al . Diabetes Obes Metab 2017;19:1032–9
21. Zinman et al. Diabetes Care 2012;35(12):2464-2471
22. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. JAMA 2017;318:33–44.
23. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. JAMA 2017; 318:45–56
24. Siegmund et al. Diabetes 2017; 66-68
25. Philis-Tsimikas A et al. 55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Barcelona, Spain. 16-20 September 2019. Oral Presentation 90
26. Meneghini L, Atkin SL, Gough SCL, et al. Diabetes Care 2013;36:858–64
27. Amond et al. Diabetes Ther (2020) 11:53–70
28. Pediatr Diabetes. 2013 September; 14(6): 447–454
29. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Pediatric Diabetes October 2018; 19 (Suppl. 27)
30. N. Glaser, P. Barnett, I. McCaslin et al. // N. Engl. J. Med. - 2001.- Vol. 344.- P. 264-269
31. Thalange et al. Pediatr Diabetes. 2015;16:164-176
32. Biester et al. Pediatric Diabetes 2014;15:27–33

33. Liebl et al. Diabetic Medicine 2001;126: 585-9

34. Evans et al. Diabetes Ther 2017;8:275-291

35. Landstedt-Hallin et al. Curr Med Res Opin. 2017

Apr;33(4):647-655.

36. Колбин А.С. С соавт. Фармакоэкономика теория и практика 2019; 7(1).

SUMMARY

RESOLUTION OF NATIONAL ADVISORY BOARD «THE PLACE OF ADVANCED INSULIN THERAPY IN GEORGIA»

Kurashvili R., Giorgadze E., Metreveli D., Gordeladze M., Brezhneva E.

National Centre for Diabetes Research; National Institute of Endocrinology; Tbilisi State Medical University, Georgia

On October 2, 2020, by Novo Nordisk initiative, an expert council was held in Tbilisi, Georgia, dedicated to the problems of introducing innovative insulin therapy on the example of insulin degludec into the clinical practice.

The council chaired by prof. R. Kurashvili included seven leading endocrinology experts in Georgia and a specialist in the field of pharmaco-economics from Russian Federation Prof. A. Kulikov.

During the expert council, important scientific, clinical and economic emphases were made on the benefits of using insulin

degludec associated with its unique structure and mechanism of action. Special emphasis was placed on the difficulty in managing children and adolescents with type 1 diabetes. The meeting provided compelling evidence that insulin degludec reduces the incidence of hypoglycemia and diabetic ketoacidosis, thereby contributing to overall health and the prevention of vascular complications in children and adolescents with diabetes.

The members of the council resolved to petition the Georgian Ministry of Health to include insulin degludec in the state program for children and adolescents with diabetes.

РЕЗЮМЕ

РЕШЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОГО КОНСУЛЬТАТИВНОГО СОВЕТА «ПЕРСПЕКТИВЫ ИНСУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ В ГРУЗИИ»

Курашвили Р., Гиоргадзе Е., Метревели Д., Гордиладзе М., Брежнева Е.

*Национальный центр исследования диабета; Национальный институт эндокринологии;
Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Второго октября 2020 г. в Тбилиси состоялся Совет экспертов, инициированный компанией Ново Нордиск, посвященный проблеме внедрения инновационной инсулинотерапии на примере инсулина деглудек в реальную клиническую практику.

В Совет под председательством проф. Р. Курашвили вошли 7 ведущих экспертов Грузии в области эндокринологии, а также приглашен специалист в области фармако-экономики проф. А. Куликов из России.

В ходе Совета экспертов сделаны значимые научные, клинические и экономические акценты преимущества применения инсулина деглудек, связанные с его уникаль-

ной структурой и механизмом действия. Сделан акцент на сложности при ведении детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. На встрече предоставлены убедительные доказательства того, что инсулин деглудек снижает частоту гипогликемий и диабетического кетоацидоза, чем способствует общему здоровью и предотвращению сосудистых осложнений у детей и подростков с сахарным диабетом.

Члены Совета приняли решение о ходатайстве перед Минздравом Грузии о включении инсулина деглудек в государственную программу для детей и подростков с сахарным диабетом.

RECENT TREATMENT RESULTS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS BY PAIR METHOD
(PUNCTURE, ASPIRATION, INJECTION, REASPIRATION)

^{1,2}Kaniyev Sh., ¹Baimakhanov Zh., ^{1,2}Doskhanov M., ²Kausova G., ¹Baimakhanov B.

¹Syzganov's National Scientific Center of Surgery, Department of HPB Surgery and Liver Transplantation;
²Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty Kazakhstan

Cystic liver echinococcosis (CLE) is caused in humans by the tape helminth *Echinococcus granulosus* is one of the relevant problem in abdominal surgery in Kazakhstan. Surgical method is a gold standard in treatment of CLE. However, the development of new technologies in medicine lead to creating an optimal alternative to the treatment of CLE, based on minimally invasive technologies, such as percutaneous puncture-aspiration echinococectomy (PAIR) under ultrasound (US) guidance [1].

Aim - to analyze and evaluate the efficiency of PAIR treatment.

Material and methods. The study material included a retrospective analysis of 33 patients who underwent PAIR from December 2017 to December 2019. Of them, 25 (75%) patients were with primary CLE, 8 (24%) patients was with recurrent CLE. The mean age of patients was 39,6 (15-71) years. Preoperatively, serological and blood count tests were performed for all patients. Computer tomography (CT) and US of the abdominal cavity were performed to determine the size, number and location of liver cysts. CLE was staged according to WHO classification [2] (Fig. 1) by US images. Patients were followed up in 3rd, 6th postoperative months by blood tests, US or CT to exclude recurrence of CLE. Clinical data and results were ana-

lyzed retrospectively. All patients pre- and postoperatively received therapy with Albendazole [3,4].

Operation technique. PAIR was performed under endotracheal anesthesia (due to possible allergic reactions during the surgery). The method consisted of puncturing the contents of the cyst cavity under ultrasound guidance with the help of 20 cm Shiba needle. The puncture should be performed through a healthy liver parenchyma surrounding the cyst, if it was possible, we used the correct intercostal approach to minimize fluid leakage into the abdominal cavity. After puncture, the cyst content was checked for presence of biliary fistula by injection of a contrast agent under X-ray control. If there was no biliary fistula, more than 30-50% of the cyst cavity contents were evacuated and 30% hypertonic solution was injected with 10-minute exposition. Next step was injection of 96% ethyl alcohol with 10 minutes' exposition and further aspiration (Fig. 2) [3-4].

We used also modified Mo-cat method, which was similar to PAIR technology. In this method, firstly, we removed cyst contents, including both the liquid part and daughter scolexes. After puncture with a needle, a contrast was injected into the cavity.

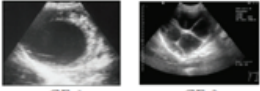

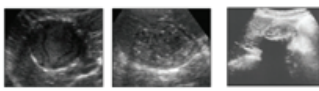
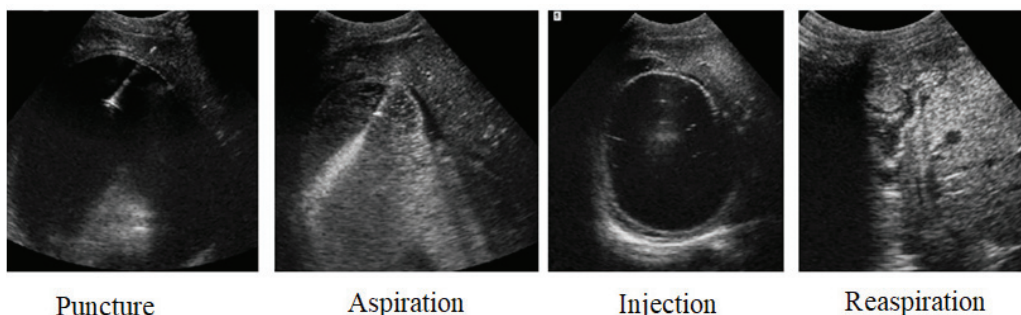
Gharbi 1981	WHO classification (cyst types)		
Type I	Univesicular anechoic cystic lesion with double line sign (CE1)	Active	 CE 1 CE 2
Type III	Multiseptated, "rosette-like"/ "honeycomb" cyst (CE2)		
Type II	Cyst with detached membranes "water-lilly-sign" (CE3a)	Transition	 CE 3a CE 3b
	Cyst with daughter vesicles in solid matrix (CE3b)		
Type IV	Cyst with heterogenous content (hypoechoic/hyperechoic). No daughter vesicles (CE4)	Inactive	 CE 4 CE 5
Type V	= CE4 plus calcified wall (CE5)		

Fig. 1. WHO classification of CLE



Puncture

Aspiration

Injection

Reaspiration

Fig. 2. PAIR procedure

Table 1. Preoperative characteristics of the patients

	(N=33)
	mean (min-max)
Age	39,6 (15-71)
Sex (m/f)	(19/14)
Serological test	4/33
Number of cyst	1.21 (1-4)
Size(cm)	7,8 (2,5-10,3)
Right lobe	25 (75,7 %)
Left lobe	8(24,2 %)
Stage CLE	
CE1	21(63,3%)
CE2	9 (27 %)
CE3	3 (9 %)

Table 2. Operative and postoperative characteristics of the patients

	(N=33)
Operation time(min)	41 (30-70)
Blood loss(ml)	Ø
Complications	4 (12%)
Anaphylactic shock	3(9%)
Biliary fistula	1(3%)
P/o hospital stay	4,8 (2-16)

Conductor was inserted under X-ray control for mechanical destruction of the daughter cysts. Then the cyst contents were diluted under X-ray control and a 14 Fr drainage tube was placed along the guiding string and placed into the cyst cavity. The next step includes injection and aspiration of 0.9% NaCl. This action could be performed many times until the entire contents of the cyst are completely removed. If complete evacuation of the cavity was not achieved on the first day, additional sessions were performed on subsequent days using an existing catheter. Sclerosis of the cavity was performed with a 95% ethanol solution [3-4].

If there was a biliary fistula, a drainage tube was left into the cyst cavity. Hypertonic solution and alcohol should not be used due to this can lead to secondary sclerosing cholangitis. If daily bile was discharged more than 200 ml, the patient underwent endoscopic papillotomy to reduce pressure in the bile ducts and to achieve rapid closure of the fistula between the biliary trees and the cavity [1,4].

Results and discussion. The results of preoperative characteristics of patients are shown in Table 1. Overall, 33 hydatid cysts were detected and 21 (63,3%) of them were in stage CE 1, 9 (27%) cysts in stage CE2, CE3 was detected in 3 (9%) cases. Mean size of cysts was 7,3 cm. In 25 (75,7%) cases cysts were located in the right lobe, 8 (24,2%) cysts were located in the left lobe.

The results of operational and postoperative characteristics are shown in table 2. The mean duration of surgery was 41 (30-70) min. Hospital stay times were ranged from 2 and 16 days (mean 4,8 days) in all patients. The conversion to laparotomy during the procedure was not necessary. All patients had positive dynamics in follow-up period. US examination in 3rd and 6th onths after surgery revealed transition CE1, CE2 and CE3 stages cysts to CE4 and CE5 stages.

Operation was finished in 3 cases due to developing anaphylactic shock during operation. There was no fatal outcome in any cases. One patient developed bilio-cystic communication, resolved spontaneously without additional treatment. Despite there were reports about abdominal pain, fever after PAIR, these complications were not observed in any of our patients.

In comparison with other techniques, percutaneous intervention is more versatile and very prospective. It also causes numerous discussions, and sometimes outright reproaches of the impossibility of performing echinococectomy with drainages[5-6].The use of minimally invasive technologies can also increase the efficiency of treatment in the most severe category of patients with combined lungs, liver, spleen, heart, brain echinococcosis [5-6]. An integrated approach by using minimally invasive operations in this group of patients is even more justified, since in most cases it is possible to avoid combined operations associated with high invasiveness of interventions.

Recently, drug treatment and percutaneous drainage are gradually replacing traditional surgery. The advantages of PAIR are: cost-effectiveness, a short period of hospitalization, greater comfort for the patient, easily repeated procedure [1].

Complications such as bleeding, infection, recurrence and biliary fistula have a large frequency after surgical treatment of liver echinococcosis. Complication rate depends on location of cysts near large bile ducts and vascular structures. The incidence of complications and recurrence after PAIR is lower than surgery [9]. In our study, there was 3 (9%) complication in 33 cases in the form of anaphylactic shock during injection of hypertonic solution.

Despite the improvement of intervention methods, following the ablaticity rules during operations, the introduction of various chemical and physical methods for influencing the parasite,

the recurrence rate of CLE remains high and reaches 12–33% [6-8]. In the literature, mortality rates associated with surgical intervention were 0–6.3%, and the complication rate was from 12.5 to 80% [7–9]. Smego et al reported a meta-analysis of CLE surgical treatment where complication rate was 25% and 33%, and mortality rate was 0.7%, recurrence was 2.2–25%. [7–10]. Akhan et al reported long-term results of PAIR in the CLE treatment. PAIR was effective and safe method in some cases. These studies have shown that PAIR has been used successfully to treat type I-III of CLE [1]. It should be emphasized that, performing percutaneous puncture by inexperienced surgeon and without special equipment is dangerous and can lead to serious intra- and postoperative complications, up to death during the manipulation. The safety of PAIR has been proven with careful performed manipulation by following safety techniques after verification of the diagnosis and staging the cyst according to WHO classification (2003) with ultrasound images of CLE [9].

Conclusion. The use of minimally invasive PAIR intervention followed by Albendazole therapy has a positive effect on reducing the patient's hospital stay. The use of minimally invasive technologies can increase the efficiency of treatment in the most severe category of patients with combined lungs and liver echinococcosis. Since this technique allows in most cases to avoid combined operations associated with high invasiveness of interventions.

REFERENCES

1. Okan Akhan., Aysun E., Salik., Turkmen Ciftci., Devrim Akinci. Comparison of Long-Term Results of Percutaneous Treatment Techniques for Hepatic Cystic Echinococcosis Types 2 and 3b. // American Journal of Roentgenology. 2017;208: 878-884.
2. Antonio Menezes da Silva. Human Echinococcosis // A Neglected Disease Gastroenterology Research and Practice Volume. 2010. Article ID 583297, 9 pages
3. Ciprian D., Stelian P., Caius L., et al. Minimally Invasive Treatment of Liver Hydatidosis // JSLS. 2016 Jan-Mar; 20(1): e2016.00002.
4. Akhan O., Yildiz E., Devrim A., Yildiz B. Is the Adjuvant Albendazole treatment Really Needed with PAIR in the Management of Liver Hydatid Cysts? A Prospective, Randomized Trial with Short-Term Follow-Up // Cardiovasc Intervent. Radiol. 2014 Dec;37(6):1568-74.
5. Vishnevsky V., Efanov M., Ikramov R., Nazarenko N., Zhao A. Surgery of liver hydatid cyst // Evidential gastroenterology, 2, 2013; 18
6. Vetshev P. S., Musaev G. H., Bruslik S. V. Echinococcosis of the liver. Current problems // Ukrainian journal of surgery 3, (22), 2013; 196-201
7. Nelson I. H., Enrico Brunetti., Cindy McCloskey. Cystic Echinococcosis // Journal of Clinical Microbiology. March 2016 Volume 54 Number 3 518 -522
8. Memmet Mihmanli, Ufuk Oguz Idiz, Cemal Kaya, Uygur Demir, Ozgur Bostanci, Sinan Omeroglu, Emre Bozkurt, Current status of diagnosis and treatment of hepatic Echinococcosis // World Journal Hepatol, 2016 October 8; 8(28): 1169-1181.
9. Francesca Tamarozzi ., Okan Akhan ., Carmen Michaela Cretu., et al. Prevalence of Abdominal Cystic Echinococcosis in Rural Bulgaria, Romania, and Turkey: A Cross-Sectional, Ultrasound-Based, Population Study From the HERACLES Project // Lancet Infect Dis. 2018 Jul;18(7):769-778.

SUMMARY

RECENT TREATMENT RESULTS OF LIVER ECHINOCOCCOSIS BY PAIR METHOD (PUNCTURE, ASPIRATION, INJECTION, REASPIRATION)

^{1,2}Kaniyev Sh., ¹Baimakhanov Zh., ^{1,2}Doskhanov M.,
²Kausova G., ¹Baimakhanov B.

¹Syzganov's National Scientific Center of Surgery, Department of HPB Surgery and Liver Transplantation; ²Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty Kazakhstan

The development of new technologies in medicine lead to creating an optimal treatment methods of cystic liver echinococcosis, based on minimally invasive technologies, such as percutaneous puncture-aspiration echinococcectomy (PAIR) under ultrasound (US) guidance. Aim of this study is to analyze and evaluate the efficiency of PAIR treatment.

The study material included a retrospective analysis of 33 patients who underwent PAIR from December 2017 to December 2019. Of them, 25 (75%) patients with primary CLE, 8 (24%) patients with recurrent cystic liver echinococcosis. Cystic liver echinococcosis was staged according to WHO classification by US images. All patients pre- and postoperatively received therapy with Albendazole.

The mean duration of surgery was 41 (30-70) min. Hospital stay times were ranged from 2 and 16 days (mean 4,8 days) in all patients. The conversion to laparotomy during the procedure was not necessary. Operation was finished in 3 cases due to developing anaphylactic shock during operation. There was no fatal outcome in any cases. One patient developed bilio-cystic communication, resolved spontaneously without additional treatment.

The use of minimally invasive PAIR intervention followed by Albendazole therapy has a positive effect on reducing the patient's hospital stay.

Keywords: Cystic liver echinococcosis, PAIR, Albendazole treatment.

РЕЗЮМЕ

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧРЕСКОЖНОЙ ПУНКЦИОННО-АСПИРАЦИОННОЙ ЭХИНОКОККЭКТОМИИ

^{1,2}Каниев Ш.А., ¹Баймаханов Ж.Б., ^{1,2}Досханов М.О.,
²Каусова Г.К., ¹Баймаханов Б.Б.

¹АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», отделение гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени; ²Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»; Алматы, Республика Казахстан

Традиционным методом лечения эхинококкоза печени является хирургический метод, однако с развитием новых технологий появилась оптимальная альтернатива лечению эхинококкоза, основанная на малоинвазивных технологиях - чрескожная пункционно-аспирационная эхинококкэктомия PAIR под ультразвуковым наведением.

Целью исследования явились анализ и оценка эффективности лечения методом PAIR.

Материалом для данного исследования послужил ретроспективный анализ 33 пациентов, перенесших PAIR с декабря 2017 г. по декабрь 2019 г. Первичный эхинококкоз печени (ЭП) выявлен у 25 (75%) больных, рецидивный - у 8 (24%) больных. Стадирование эхинококкоза печени проводилось на основании результатов УЗИ, согласно классификации ВОЗ от 2003 г. У всех пациентов до- и послеоперационная противогельминтная терапия препаратом альбендазол была обязательной.

Средняя продолжительность операции при выполнении

PAIR составила 41 (30-70) мин. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре после PAIR составила 4,8 (2-16) дней. Переход на лапаротомию во время процедуры не наблюдался. Анафилактический шок произошел в 3 случаях, без летального исхода. Желчеистечение отмечено у одного пациента, которое закрылось самостоятельно без дополнительных манипуляций.

Внедрение малоинвазивных вмешательств PAIR с последующей консервативной терапией положительно влияет на сокращение пребывания пациента в стационаре.

რეზიუმე

ღვიძლის ექინოკოკოზის კანგაგლითი პუნქციურ-ასპირაციული ექინოკოკექტომიის გამოყენებით მკურნალობის უახლოესი შედეგები

^{1,2}შ. კანიევი, ¹ჟ. ბაიმახანოვი, ^{1,2}მ. დოსხანოვი,
²გ. კაუსოვა, ¹ბ.ბაიმახანოვი

¹ქირურგიის ა. სიზგანოვის სახ. ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი, ჰეპატოპანკრესობილიარული ქირურგიის და ღვიძლის ტრანსპლანტაციის განყოფილება; ²ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი “საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა”, ალმატი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ღვიძლის ექინოკოკოზის კანგაგლითი პუნქციურ-ასპირაციული ექინოკოკექტომიის (PAIR) გამოყენებით მკურნალობის ეფექტურობის ანალიზი და შეფასება.

კვლევის მასალას წარმოადგენდა 33 პაციენტის რეტროსპექტული ანალიზი, რომელთაც PAIR ჩაუტარდა 2017 წლის დეკემბრიდან 2019 წლის დეკემბრამდე. ღვიძლის პირველადი ექინოკოკოზი გამოვლინდა 25 (75%) პაციენტში, რეციდივული – 8 (24%) პაციენტში. ღვიძლის ექინოკოკოზის სტადიები დგინდებოდა ულტრაბგერითი კვლევის შედეგების საფუძველზე, ჯანმრთ-ს 2003 წლის კლასიფიკაციის შესაბამისად. ყველა პაციენტისათვის ოპერაციამდე და ოპერაციის შემ-

დგომ აუცილებელი იყო ანტიპელმინთური თერაპია პრეპარატით ალბენდაზოლი.

PAIR-ის გამოყენებით ოპერაციის ხანგრძლივობამ საშუალოდ შეადგინა 41 (30-70) წუთი, სტაციონარში პაციენტების დაყოვნების დრომ – 4,8 (2-16) დღე. ლაპარტომიის აუცილებლობა პროცედურის დროს არ დამდგარა. ანაფილაქსიური შოკი ლეტალური გამოსავლის გარეშე განვითარდა 3 შემთხვევაში. ნაღვლდენა აღინიშნა ერთ პაციენტთან, რაც დაიხურა დამოუკიდებლად, დამატებითი მანიპულაციების გარეშე.

მცირეინვაზიური PAIR-ჩარევების დანერგვა შემდგომი კონსერვატიული მკურნალობით ამცირებს სტაციონარში პაციენტის დაყოვნების ვადას.

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ L-PRP У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ МЕНИСКА КОЛЕННОГО СУСТАВА

¹Бондарев Г.Г., ¹Голюк Е.Л., ¹Даровский А.С., ¹Сауленко К.А., ¹Гайдай Е.С.

¹Научно-практический центр тканевой и клеточной терапии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»; ²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Вопросы лечения повреждений менисков представляются социально значимыми не только ввиду значительной распространенности патологии, но и вероятности развития вторичного гонартроза [1,2]. При изучении более 7000 историй болезней пациентов с травмами коленного сустава обнаружено, что травматические разрывы менисков занимают второе место после повреждений передней крестообразной связки (ПКС) и составляют для внутреннего мениска - 10,8%, для наружного мениска - 3,7% всех травматических повреждений коленного сустава [3-5].

У 41% пациентов с сочетанными разрывами передней крестообразной связки в 30% случаев оказывается поврежден медиальный мениск, в 21% - латеральный и в 7% случаев - оба мениска [3]. Повреждения менисков сопровождаются неблагоприятными изменениями с точки зрения функциональности сустава, что приводит к возникновению боли, нарушению движений, нестабильности. Разрушение и отсутствие менисков (или большей их части) способствует прогрессированию дегенеративно-дистрофических процессов в ранее неповрежденных элементах сустава, что приво-

дит к быстрому развитию деформирующего остеоартроза и длительной нетрудоспособности пациента [6-8]. В случаях, когда тактика лечения при разрывах ПКС в целом не вызывает сомнений и имеет удовлетворительные результаты лечения, позволяя восстановить функцию коленного сустава (КС) до уровня здорового, современная тактика лечения травматических повреждений менисков остается предметом оживленной дискуссии [5,6].

На сегодняшний день существуют различные методы, успешно применяемые в лечении повреждений мениска, включая консервативное лечение и артроскопические вмешательства (резекция, шов, пластика мениска) [6-10]. Консервативное лечение эффективно лишь при незначительных повреждениях менисков. Резекция используется как операция выбора, а при свежих повреждениях мениска все чаще используется наложение шва мениска [6,11]. Пластика мениска используется только при значительных повреждениях [8,9]. Общая цель этих методов заключается в сохранении части мениска или в его восстановлении для нормальной функции коленного сустава.

Учитывая скорость и техническую простоту, удаление мениска (менискэктомия) является одной из самых распространенных операций в мире. Согласно данным Национального центра статистики здоровья (National Center of Health Statistics), в США ежегодно выполняется 450 000 артроскопических менискэктомий. Однако, с 1948 г. уже известны негативные последствия подобного рода хирургических вмешательств - Т. Fairbank описал сужение суставной щели, уплощение мыщелка бедра и формирование остеофитов в послеоперационном периоде у пациентов, которым выполнена менискэктомия путем артротомии коленного сустава [12].

В последующие годы неоднократно сообщалось о негативных последствиях менискэктомии не менее, чем в 80% случаев [12,13] вследствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, нарушения функции распределения и поглощения стрессовых осевых нагрузок, смазки, статической и динамической стабилизации коленного сустава, что неизменно приводит к развитию т.н. «постменискэктомического синдрома», который, по сути, является предвестником гонартроза.

Starke С. и соавт. [14] обнаружили, что у 60% пациентов после парциальной резекции прогрессирует дегенеративно-дистрофические процессы в коленном суставе. Именно эта операция заставляет около 20% спортсменов ежегодно прекращать карьеру. Гонартроз снижает качество жизни пациентов в связи с развитием хронического болевого синдрома с последующим прогрессирующим ограничением движений, что, в конечном итоге, приводит к необходимости проведения эндопротезирования коленного сустава у пациентов пожилого возраста [15-17].

На сегодняшний день современная медицинская практика предлагает отказаться от оперативных методов лечения и позволяет использовать более эффективные и современные технологии. Среди них научно-практический интерес представляет применение регенеративных инъекционных техник [18]. В качестве альтернативного метода применяют внутрисуставные инъекции аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP). Она является биологическим стимулятором, действующим на всю цепочку регенерации благодаря наличию в тромбоцитах факторов роста. Тромбоцитарная аутоплазма также модулирует и регулирует функцию первичных факторов роста. В сравнительных исследованиях в отношении купирования боли, устранения симптомов и восстанов-

ления функции сустава, терапия инъекциями аутологичной PRP оказалась более эффективной, чем терапия инъекциями гиалуроновой кислоты (ГК). Наилучшие результаты достигнуты у более молодых и активных пациентов с менее выраженной степенью дегенеративных изменений [19]. Однако остается малоизученным вопрос применения PRP-терапии у молодых пациентов со свежими повреждениями менисков коленного сустава. Влияет ли количество инъекций, применяемых за курс инъекционной терапии, на эффективность и функциональное восстановление сустава? На этот вопрос нам предстоит ответить в нашем исследовании.

Цель исследования - оценка эффективности применения L-PRP инъекций при повреждениях менисков коленного сустава.

Материал и методы. Исследование проведено на базе Центра тканевой и клеточной терапии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» в течение 2017-2020 гг. Полный курс терапии с помощью регенеративных инъекционных техник прошли 120 пациентов, которые разделены на 2 группы: I группа (n=58) - курс лечения состоял из 3 процедур внутрисуставных инъекций аутологичной PRP; II группа (n=62) - курс лечения состоял из 4-6 инъекций.

Оценку результатов лечения проводили на основании полученных данных анкетирования Визуально-аналоговой шкалой (ВАШ), шкалы Oxford Knee Score (OKS) и анкетирования WOMAC. Оценка состояния пациентов осуществлялась на момент обращения, спустя 3, 12 мес. и 2 года после прохождения курса клеточной терапии. Проводилось также МРТ исследование коленного сустава до лечения и спустя 2 года после последней внутрисуставной инъекции.

У 29 (50%) пациентов в I группе выявлены повреждения заднего рога медиального мениска КС, у 19 (32,7%) пациентов - повреждения тела медиального мениска и у 10 (17,3%) пациентов - повреждения тела и заднего рога медиального мениска. Во II группе у 33 (53,2%) пациентов подтверждены повреждения заднего рога медиального мениска КС, у 21 (33,9%) пациента - повреждения тела медиального мениска и у 8 (12,9%) пациентов - повреждения тела и заднего рога медиального мениска (таблица 1).

Среди всех обследованных по данным МРТ у 75 пациентов диагностированы повреждения мениска 2 ст. по Stoller, у 35 пациентов - частичный разрыв 3 ст. по Stoller и у 10 пациентов - полный разрыв, при этом отмечался блок коленного сустава при разгибании. Среди обследованных пациентов I и II группы все отказались от оперативного лечения.

Лечение включало в себя внутрисуставное введение плазмы, обогащенной факторами роста с высокой концентрацией не менее 1 млн/мл и высоким количеством лейкоцитов (L-PRP/L-PCP) в сочетании с низкомолекулярной гиалуроновой кислотой, которая использовалась в качестве скаффолда (носителя). Интервал между инъекциями составил 2 недели. За 10 дней до начала процедур и в течение всего периода лечения было рекомендовано воздержаться от приема противовоспалительных и обезболивающих препаратов. В период лечения всем пациентам рекомендовано соблюдение ограничений физической активности: спуск/подъем по лестнице; поднятие тяжестей; переразгибание в коленных суставах; глубокие приседания.

Результаты и обсуждение. Результаты оценки качества жизни и функционального состояния по WOMAC. Показатели функционального состояния коленного сустава по шкале WOMAC в обеих группах до лечения достоверно не различались: общий индекс (балл) в I группе составил $72,5 \pm 5,6$

баллов, во II группе - 74,3±4,4 балла. После проведения инъекционной терапии при повторном обследовании спустя 3 мес. у всех пациентов отмечалось значительное улучшение по показателю WOMAC: в I группе - 27,2±3,6 баллов, во II группе - 27,7±4,1 баллов, достоверных различий в результатах между группами не выявлено (p>0,05). Однако, спустя 12 месяцев в I группе, получившей 3 инъекции, отмечалось ухудшение функциональных возможностей и появление болевых ощущений - 42,6±3,3 балла; у пациентов II группы, прошедших курс из 4-6 инъекций, ухудшений не наблюдалось, т.е. сохранилась положительная динамика - 26,5±4,3 балла. На момент последнего скрининга спустя 2 года показатели функционального состояния по WOMAC в группах достоверно отличались: в I группе - 53,6±4,2 баллов, во II группе - 28,9±3,6 баллов, (p<0,05), таблица 2.

При детальном анализе положительная динамика в обеих группах наблюдалась на протяжении 3 мес., в частности: показатель активности и мобильности по WOMAC спустя 3 мес. в I группе улучшился на 60,3% (20,5±4,4), во II группе - на 58,3% (22,1±4,6); показатель боли улучшился в

I группе - на 54,1% (1,7±0,5) во II на 62,8% (1,3±0,6 балла). Спустя 1 год в I группе пациентов, получавших 3 инъекции, динамика стала ухудшаться, и при конечном обследовании спустя 2 года наблюдалось ухудшение по индексу ригидности (8,1±0,6), показателю подвижности сустава (3,9±0,4) и мобильности (37,5±3,3), хотя конечные результаты были лучше таковых первичного наблюдения до процедур инъекционной терапии. Во II группе, прошедшей курс из 4-6 инъекций, положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения: показатель ригидности - 3,6±0,5, показатель мобильности - 22,3± 3,2 балла. Разница результатов между группами на момент последнего скрининга была достоверной (p<0,05).

Оценка результатов лечения боли и функции коленного сустава по Oxford Knee Score (OKS). Используя в исследовании OKS мы пришли к выводу, что у пациентов обеих групп наблюдались функциональные нарушения средней степени тяжести: в I группе - 31,8±3,2 балла) и во II группе - 34,2±3,1 балла, достоверных различий между показателями обеих групп на этапе первичного наблюдения не выявлено (p>0,05).

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, прошедших курс терапии посредством регенеративных инъекционных техник (n=120)

Параметры	Характеристики	I группа (n=58)	II группа (n=62)
Возраст	Лет	39±7,3	37±8,1
Пол [n (%)]	Муж.	30 (51,7)	29 (46,8)
	Жен.	28 (48,3)	33 (53,2)
Сроки наблюдения	Мес.	24±0,5	24±0,7
Локализация повреждений [n (%)]	Задний рог медиального мениска	29 (50)	33 (53,2)
	Тело медиального мениска	19 (32,7)	21 (33,9)
	Тело и задний рог медиального мениска	10 (17,3)	8 (12,9)
Классификация повреждений мениска по Stoller	2 ст. по Stoller	39(67,2)	36 (58,1)
	3 ст. по Stoller	15 (25,9)	20 (32,3)
	Поный разрыв	4 (6,9)	6 (9,6)

Таблица 2. Динамика клинических показателей на этапах наблюдений по индексу WOMAC в I группе (n=58) и II группе (n=62), (M±σ)

WOMAC	Период наблюдения							
	До лечения		Спустя 3 мес.		Спустя 12 мес.		Спустя 2 года	
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.
Общий индекс (балл)	72,5±5,6	74,3±4,4	27,2±3,6	27,7±4,1	42,6±3,3	26,5±4,3	53,6±4,2	28,9±3,6
t-критерий	p>0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	
Оценка боли	3,7±0,4	3,5±0,5	1,7±0,5	1,3±0,6	2,1±0,9	1,3±0,6	3,9±0,8	1,4±0,7
t-критерий	p>0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	
Оценка подвижности сустава	5,1± 0,3	5,3± 0,4	1,2± 0,4	1,3± 0,4	3,7± 0,3	1,4± 0,5	3,9± 0,4	1,5± 0,5
t-критерий	p>0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	
Индекс ригидности	12,4± 0,6	12,9± 0,7	3,6± 0,5	3,4± 0,6	4,9± 0,4	3,2± 0,4	8,1± 0,6	3,6± 0,5
t-критерий	p>0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	
Оценка активности и мобильности	51,7± 3,7	53,1± 4,1	20,5± 4,4	22,1± 4,6	31,9± 3,9	20,3± 4,3	37,5± 3,3	22,3±3,2
t-критерий	p>0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05	

примечание: достоверность различий при p<0,05

После прохождения курса инъекционной терапии в обеих группах наблюдалась положительная динамика, которая сохранялась до периода повторного наблюдения спустя 12 мес. При повторном обследовании спустя 2 года выявлено, что в I группе 1 качество жизни пациентов ухудшилось, при этом во II группе функциональные возможности пациентов были выше (рис. 1).

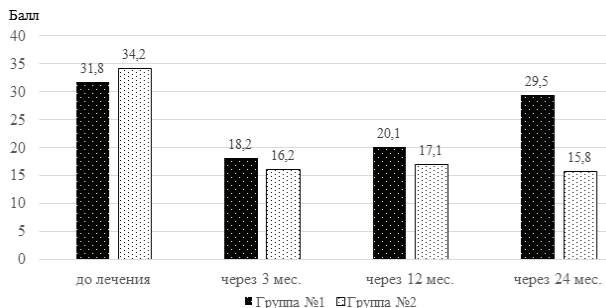


Рис. 1. Оценка результатов лечения по функциональному показателю OKS в I группе (n=58) и II группе (n=62) на различных этапах обследования

Оценка результатов лечения болевого синдрома по ВАШ. Оценивая результаты анкетирования по ВАШ при повторном наблюдении спустя 3 мес. положительная динамика выявлена среди пациентов обеих групп: в I группе - с $5,8 \pm 1,2$ баллов до $2,1 \pm 0,6$ баллов и II группе - с $5,2 \pm 1,4$ баллов до $1,9 \pm 0,7$ баллов, ($p > 0,05$), рис. 2.

Однако спустя 12 мес. в I группе наблюдалось увеличение среднего показателя ВАШ до $3,3 \pm 0,7$ баллов, отрицательная динамика наблюдалась и при последующем наблюдении спустя 2 года - показатель по ВАШ увеличился до $4,2 \pm 0,6$ баллов. Во II группе положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения - спустя 12 мес., $1,2 \pm 0,5$ баллов, $p < 0,05$.

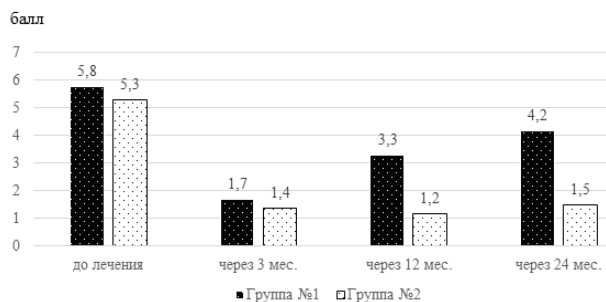


Рис. 2. Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ у пациентов I группы (n=58) и II группы №2 (n=62) на различных этапах обследования

На МРТ снимках спустя 6 месяцев после лечения у всех пациентов отмечалось частичное заживление поврежденных менисков.

Выводы. Использование L-PRP-терапии в сочетании с низкомолекулярной гиалуроновой кислотой у пациентов с повреждениями менисков коленного сустава является эффективным методом лечения различных повреждений менисков, улучшая функциональное состояние сустава и качество жизни пациентов. По нашим наблюдениям курс лечения из 4-6 инъекций аутологичной L-PRP обладает кумулятивным эффектом и улучшает качество жизни пациен-

тов с травматическими повреждениями менисков КС на более продолжительной срок (до 2 лет) в сравнении с курсом из 3 инъекций (до 1 года).

Дальнейшее изучение практического применения биологической терапии в ортопедии и травматологии при травматических повреждениях структур коленного сустава остается актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hommen J.P. Meniscus allograft transplantation: ten-year results of cryopreserved allografts. *Arthroscopy*. 2007; Vol. 23: 388 - 393.
2. Gifstad T. Meniscal repair with biofix arrows: results after 4,7- years follow-up. *Am. J. Sports Med.* 2014; Vol. 35: 71-74.
3. Seibold R. Arthroscopic all-inside repair using the meniscus arrow: Long-term clinical follow-up of 113 patients. *Arthroscopy*. 2007; Vol. 23: 394 - 399.
4. Зедгенидзе И.В., Клименко Г.С. Способ лечения менискоберцовых связок коленного сустава: А.С. 1764637 СССР: МКИ А61В 17/56. Заявитель и патентообладатель Иркутский государственный медицинский институт, Иркутский институт травматологии и ортопедии. – № 4473817/14; заявл. 11.08.1988; опубл. 30.09.2002; Бюл. № 36. 1 с.
5. Starke C. Meniscal repair. *Arthroscopy*. 2017; Vol. 25 (9): 1033 – 1044.
6. Королев А.В. Рязанцев М.С., Магнитская Н.Е., Афанасьев А.П., Ильин Д.О. Отдаленные результаты шивания менисков при артроскопической пластике передней крестообразной связки. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22 (3): 44-53.
7. Sanders T.L., Maradit A.J., Kremers D.R., Bryan Larson D.L. Dahm Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study. *Am J Sports Med.* 2016; 44(6): 502 - 1507.
8. Saygi B., Karaman O., Sirin E., Arslan I., Demir Oztermeli A. Comparison of different femoral fixation implants and fit techniques for tunnel widening and clinical outcome in ACL reconstruction using hamstring autograft. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016; № 36(2): 241-247.
9. Weber A., Delos D., Oltean H., Vadasdi K., Cavanaugh J. Tibial and Femoral Tunnel Changes After ACL Reconstruction: A Prospective 2-Year Longitudinal MRI Study. *Am J Sports Med.* 2015; 43(5): 1147-1156.
10. Pinczewski L., Salmon S. Thompson A. Waller J. Linklater Radiographic Osteoarthritis, Clinical Outcomes and Re-Injury 20 Years after ACL Reconstruction. A Prospective Study of Hamstring and Patellar Tendon Grafts. *Orthop J Sports Med.* 2016; 4(2): 23-25.
11. Monaco E. Biomechanical evaluation of different anterior cruciate ligament fixation techniques for hamstring graft / E. Monaco, L. Labianca, A. Speranza, A. Camillieri, C. D'Arrigo, A. Ferretti // *Orthop Sci.* – 2010. – № 15(1). – P.125-131.
12. Causes for failure of ACL reconstruction and influence of meniscectomies after revision [Text] / C. Trojani, A. Sbihi, P. Djian [et al.] // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Feb.; 19(2): 196 – 201.
13. Lopes O., Spinelli L., Leite L., Buzzeto B., Saggini P. Femoral tunnel enlargement after anterior cruciate ligament reconstruction using RigidFix compared with extracortical fixation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; 27: 1-7.
14. Starke C. Meniscal repair. *Arthroscopy*. 2009; Vol. 25 (9): 1033-1044

15. Janssen K.W. High incidence and costs for anterior cruciate ligament reconstructions performed in Australia from 2003-2004 to 2007-2008: time for an anterior cruciate ligament register by Scandinavian model? *JMed Sci Sports*. 2012; 22(4): 495-501.
16. Stucki G., Meier D., Stucki S. Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthroseindex). *Rheumatol*. 1996; 55: 40 - 49.
17. Gabler C.M., Jacobs C.A., Howard J., Mattacola C., Johnson D. Comparison of graft failure rate between autografts placed via an anatomic anterior cruciate ligament reconstruction technique a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Sports Med*. 2016; 44(4): 1069-1079.
18. Pujol N., Chou E. Platelet-rich plasma for open meniscal repair in young patients: any benefit? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015. Jan. № 23(1): 51-58.
19. Basson B., Philippot R., Neri T., Meucci J.F., Boyer B., Farizon F. The effect of femoral tunnel widening on one-year clinical outcome after anterior cruciate ligament reconstruction using ZipLoop technology for fixation in the cortical bone of the femur. *Knee*. 2016;23(2):233-236. DOI: 10.1016/j.knee.2015.06.002.

SUMMARY

FUNCTIONAL RESULTS` ANALYSIS OF L-PRP APPLICATION FOR PATIENTS WITH MENISCUS INJURIES OF THE KNEE JOINT

¹Bondariev G., ¹Holiuk Y., ¹Darovskiy O., ¹Saulenko K., ²Haidai O.

¹Scientific and practical center for tissue and cell therapy SI «Institute of Traumatology and Orthopedics the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kiev; ²Bogomolets National medical university, Ukraine

Today, modern medical practice proposes to abandon surgical methods for treating meniscus injuries and allows the use of more effective and modern technologies, including regenerative injection techniques.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of L-PRP injections in the knee meniscus injury.

The study was conducted on the basis of the Center for tissue and cell therapy of the State Institution «ITONAMS of Ukraine» during 2017-2020. The study involved 120 patients who were divided into 2 groups: for group 1 (n=58), the course of treatment consisted of 3 intra-articular injections of autologous PRP; for group 2 (n=62) - the course of treatment was 4-6 injections. The functional state of the patients was assessed based on the VAS, WOMAC, and the Oxford Knee Score (OKS) scale at the time of the visit, after 3 months, 12 months. and 2 years after completion of the course of injection therapy.

After using regenerative injections, after 3 months there was an improvement on the WOMAC questionnaire in both groups. However, upon examination after 2 years, a positive result remained only in group 2 ((28,9±3,6 points)), in group 1, negative dynamics was observed (53,6±4,2 points), despite the fact that the result after 2 years was still better than before the injection therapy. According to the results of the VAS survey, the patients showed positive dynamics, which persisted up to 12 months. However, in group1 after 12 months. an increase in pain syndrome was observed (up to 3,3±0,7 points), which persisted throughout the observation period (4,2±0,6 points). In group 2, positive dynamics persisted throughout the observation period

(after 2 years, 1,5±0,5 points). A similar trend was observed using the Oxford knee score at all stages of observation.

According to our observations, a course of treatment of 4-6 injections of autologous L-PRP has a cumulative effect and improves the quality of life of patients with traumatic injuries of the meniscus of the knee joint for a longer period (up to 2 years) compared to a course of 3 injections (up to 1 year).

Keywords: meniscus injury, regenerative injection techniques, knee joint.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ L-PRP У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ МЕНИСКА КОЛЕННОГО СУСТАВА

¹Бондарев Г.Г., ¹Голук Е.Л., ¹Даровский А.С., ¹Сауленко К.А., ¹Гайдай Е.С.

¹Научно-практический центр тканевой и клеточной терапии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»; ²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

На сегодняшний день современная медицинская практика предлагает отказаться от оперативных методов лечения повреждений менисков и использовать более эффективные и современные технологии, среди которых регенеративные инъекционные техники.

Цель исследования - оценка эффективности применения L-PRP инъекций при повреждениях менисков коленного сустава.

Исследование проведено на базе Центра тканевой и клеточной терапии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» в течение 2017-2020 гг. В исследовании приняли участие 120 пациентов, которые разделены на 2 группы: I группа (n=58) - курс лечения - 3 процедуры внутрисуставных инъекций аутологичной PRP; II группа (n=62) - курс лечения - 4-6 инъекций. Оценка функционального состояния пациентов проведена на основании анкетирования Визуальной-аналоговой шкалы (ВАШ), WOMAC и шкалы Oxford Knee Score (OKS) на момент обращения, спустя 3, 12 мес. и 2 года после завершения курса инъекционной терапии.

После применения регенеративных инъекций спустя 3 мес. наблюдалось улучшение по опроснику WOMAC в обеих группах. Однако при обследовании спустя 2 года положительный результат сохранился только во II группе - 28,9± 3,6 баллов, в I группе наблюдалась отрицательная динамика - 53,6±4,2 балла, несмотря на то, что результат спустя 2 года был лучше, чем до инъекционной терапии. По результатам анкетирования ВАШ у пациентов выявлена положительная динамика, которая сохранялась до 12 мес. Однако в I группе спустя 12 мес. наблюдалось увеличение болевого синдрома до 3,3±0,7 баллов, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Во II группе 2 положительная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения: спустя 2 года - 1,5±0,5 баллов. Аналогичная тенденция наблюдалась при использовании шкалы OKS на всех этапах наблюдения.

По наблюдениям авторов курс лечения из 4-6 инъекций аутологичной L-PRP обладает кумулятивным эффектом и улучшает качество жизни пациентов с травматическими повреждениями менисков КС на более продолжительный срок (до 2 лет) в сравнении с курсом из 3 инъекций (до 1 года).

რეზიუმე

L-PRP-ს გამოყენების ფუნქციური შედეგების ანალიზი პაციენტებში მუხლის სახსრის მენისკის დაზიანებით

¹გ. ბონდარევი, ¹ე. გოლიუკი, ¹ა. დაროვსკი, ¹კ. საულენკო, ²ე. გაიდაი

ქსოვილური და უჯრედული თერაპიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრი “უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი”; ²ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა L-PRP-ის ინიექციების გამოყენების ეფექტურობის შეფასება მუხლის სახსრის მენისკის დაზიანების დროს.

კვლევა ჩატარდა ქსოვილური და უჯრედული თერაპიის სამეცნიერო-პრაქტიკული ცენტრის “უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი“-ს ბაზაზე 2017-2020 წწ. პერიოდში. კვლევაში ჩართული იყო ორ ჯგუფად დაყოფილი 120 პაციენტი: I ჯგუფი (n=58) - მკურნალობის კურსი – აუტოლოგიური L-PRP-ის სახსარშიდა ინიექციების 3 პროცედურა; II ჯგუფი (n=62) - მკურნალობის კურსი – 4-6 ინიექცია. პაციენტების ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება ჩატარებული ანკეტების საფუძველზე ვიზუალურ-ანალოგიური

სკალით, WOMAC-ით და სკალით Oxford Knee Score (OKS) მომართვის მომენტში, ასევე, ინიექციური თერაპიის კურსის დასრულებიდან 3, 12 თვის და 2 წლის შემდეგ.

რეგენერაციული ინიექციების გამოყენებიდან 3 თვის შემდეგ ორივე ჯგუფში აღინიშნებოდა მდგომარეობის გაუმჯობესება WOMAC-კითხვარის მიხედვით. 2 წლის შემდეგ გამოკვლევისას დადებითი შედეგი შენარჩუნდა მხოლოდ II ჯგუფში - 28,9±3,6 ქულა, I ჯგუფში აღინიშნა უარყოფითი დინამიკა - 53,6±4,2 ქულა, იმის მიუხედავად, რომ ორი წლის შემდეგ შედეგი უკეთესი იყო, ვიდრე ინიექციურ თერაპიამდე. ვიზუალურ-ანალოგიური სკალით ანკეტების შედეგების მიხედვით პაციენტებთან გამოვლინდა დადებითი დინამიკა, რომელიც შენარჩუნდა 12 თვემდე. თუმცა, I ჯგუფში 12 თვის შემდეგ აღინიშნა ტკივილის სინდრომის მომატება 3,3±0,7 ქულამდე, რაც შენარჩუნდა დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში. II ჯგუფში დადებითი დინამიკა ძალაში დარჩა დაკვირვების მთელი პერიოდის განმავლობაში: ორი წლის შემდეგ - 1,5±0,5 ქულა. ანალოგიური ტენდენცია აღინიშნა OKS-სკალის გამოყენებისას დაკვირვების ყველა ეტაპზე.

ავტორები დაასკვნა, რომ აუტოლოგიური L-PRP-ის სახსარშიდა ინიექციების 4-6 პროცედურა კურსს აქვს კუმულაციური ეფექტი და 2 წლამდე პერიოდის განმავლობაში აუმჯობესებს პაციენტების სიცოცხლის ხარისხს მუხლის სახსრის მენისკის ტრავმული დაზიანების დროს, 3-ინიექციან კურსთან შედარებით (1 წლამდე).

IMPACT OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL FACTORS ON PRETERM BIRTH

Kvaratskhelia N., Tkeshelashvili V.

The University of Georgia, School of Health Sciences, Tbilisi, Georgia

Today, there is no doubt that different intranatal and post-natal pathologies reflect on etiology and pathogens of various diseases in adulthood. One of such pathologies is preterm birth and associated medical issues. A World Health Organization (WHO) announced PTB risk factors as a ‘top ten’ research priority to 2025 [13]. Premature infants face high risk of cerebral palsy and hindered mental development. All premature babies have high risk of minimum brain dysfunction, including speech and visual impairment, lack of concentration and learning difficulties. There is a high risk for issues with neuro-psychical development of premature babies as well as heavy development of central nervous system [2,6,7]. Medical literature describes both cognitive as well as motor development difficulties of premature babies during later stage of ontogenesis.

World Health Organization (WHO) defines preterm birth as the one finishing before week 37 or 259 days. Pregnancy term is calculated from the first day of the last period of a woman [11].

Classification of preterm birth may vary in different countries.

Many European countries reproduction data is standardized according to pregnancy term. The most desirable, “golden standard” for determining pregnancy term is early ultrasound scan during the first trimester, based on fetus development parameters. However, some countries use combined methods of ultrasound as well as last menstrual cycle for determining term of pregnancy. Algorithm for determining preterm birth is of utmost importance in terms of reporting of cases [9].

Statistics of preterm birth is following:

Prevalence of preterm birth worldwide is between 5% (in Europe) and 18% (Africa) [8]. International dynamics of preterm birth for 2000-2014 is between 9.8%–10.6% [4]

In 2014, 14.84 million premature babies were born alive. 75% of these cases are result of spontaneous complex syndrome [10]

In 2014, 6.6 million preterm birth were reported in India, China, Nigeria, Bangladesh, Indonesia (41.4% of total births). This is 44.6% of total premature births in the world [4]

In 2015 number of preterm birth increased to 15 million and global prevalence reached 11.1% [10]

In 2016 worldwide as cause for deaths for 36% of children under 5 and 16% of children over 5 was announced preterm birth and associated complications, infections and illnesses [3,4] Premature children that continue living often face short- and long-term problems [5].

Statistics of preterm birth were maintained within the framework of reproductive health monitoring initiative implemented by the National Center for Disease Control. Since 2016, information on pregnancy outcome is available through Electronic Module of Health Surveillance of Pregnant Women and Newborns. Coefficient for preterm birth in Georgia 1999-2019 changes between 6.2%-8.1% [12; study result]. Even though Georgia introduced methodology used by advanced countries for treatment and nutrition of premature babies, medial issues of premature babies (raising, food, illness, death), medical rehabilitation, adaptation and integration into environment require further scientific study.

Georgia still has no statistics on whether survival of premature newborns as well as full mental and physical development has improved. Lack of statistical information is the reason that guideline on prevention of preterm birth, treatment and management is based on non-Georgian data (2012 state standard on clinical conditions, which is based on practical guidelines published by the US Association for Obstetricians and Gynecologists and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) [1].

The Goal of the study is to generate new and fuller body of knowledge by evaluating risk factors of preterm birth; exploring risk-groups for Georgian population based on such knowledge and analysis; development of recommendations for effective preventive activities; improving approach and support to effective implementation.

Material and methods. The study was conducted using data of Georgian birth registry, which, in itself includes potential variable factors of preterm birth and allows for OR analysis using logistic regression. The study was conducted in 2018 for full (n=49762) single-fetus population based on expositions known to science.

Following expositions were linked to outcomes interesting for assessment of preterm birth risk factors:

Biomedical factors of newborns: number of fetuses, gender, body mass index (BMI) and health condition during birth.

Biomedical factors of a pregnant woman: age of a pregnant woman, first or following pregnancies, spontaneous abortions, Caesarean-sections, stillbirth in anamnesis, AIDS, STIs or other diseases during pregnancy, heavy anemia during current pregnancy, first childbirth.

Social status of a pregnant woman: family status, education, nationality, place of residence.

Factors defining healthy lifestyle: inducted abortions of previ-

ous pregnancies, alcohol or tobacco consumption during pregnancy, unplanned pregnancy, low (<5) or high (>8) body mass index increasing during pregnancy, pregnancy term during the registration of the first antenatal visit, number of antenatal visits.

For the given scientific work, *target variable* is preterm birth, which, according to WHO definition is linked to the term of pregnancy. Target variable was divided into two sub-variables (dichotomic variable), according to which, pregnancy of 258 days and less is considered as preterm, while 259 and more is timely delivery.

Statistical analysis was implemented using SPSS 24th edition.

Dichotomic categorization of the outcome that is of interest to the study served as the basis for logistic regression analysis for statistical model.

Results and discussion. According to descriptive analysis: male gender of newborns (51.9% for full-term and 53,6% preterm birth) (P<0.05), less than 2500 grams of weight (1.6% for full-term and 58.6% preterm birth) (P<0.05), certain conditions originating in the perinatal period (ICD-P) (9% for full-term and 69% preterm birth) and inborn defects, deformations and chromosome disfunctions (ICD-Q) (0.1% for full-term and 1,8% preterm birth) (P<0.05) is more visible for preterm birth compared to full-term deliveries (P<0.05).

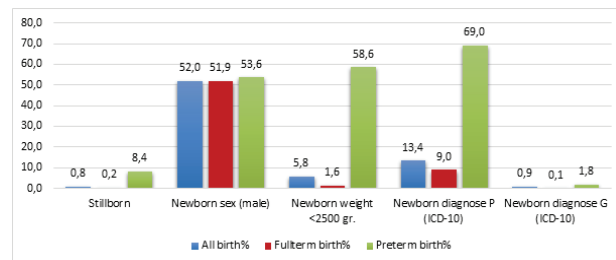


Fig. 1. Newborn variable

According to the study of 2018 birth registry data.

Biomedical factors of the mother: pregnant women, who are below the age of 18 (0.9% for full-term and 1.3% preterm birth) (P<0.05), are over the age of 35 (11.6% for full-term and 19.7% for preterm birth) (P<0.05); have history of spontaneous abortions (13.4% for full-term and 19.3% for preterm birth) (P<0.05), C-sections (21.3% for full-term and 28.1% for preterm birth) (P<0.05), and stillbirth (2.0% for full-term and 2.6% for preterm birth) (P<0.05), are more prone to premature completion of pregnancy. Expectations were not met in cases of first pregnancies: first pregnancies only have small share in cases of preterm birth, compared to pregnant women with more than one gravida (36.7% for timely and 35.8% for preterm birth) (P<0.05).

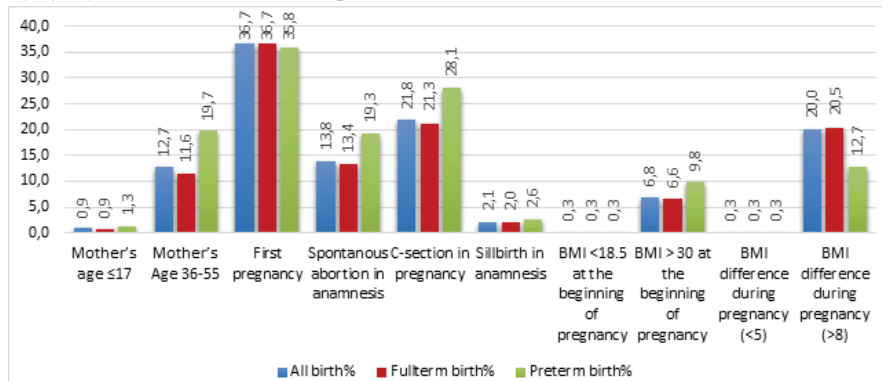


Fig. 2. Biomedical factors of the mother

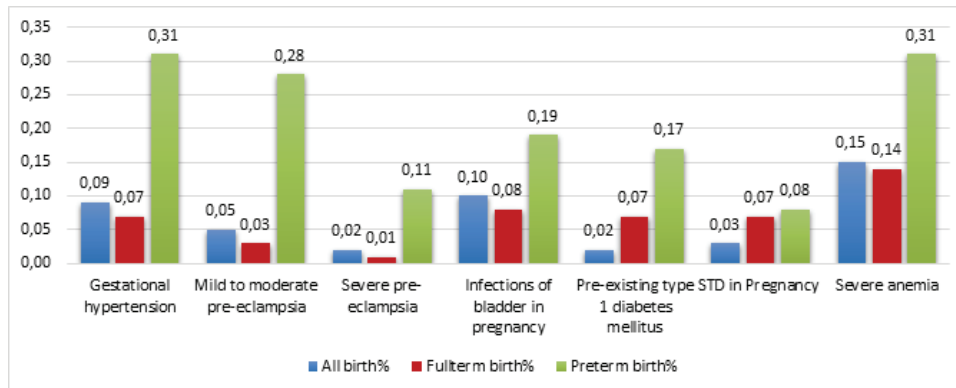


Fig. 3. Pregnancy Complications

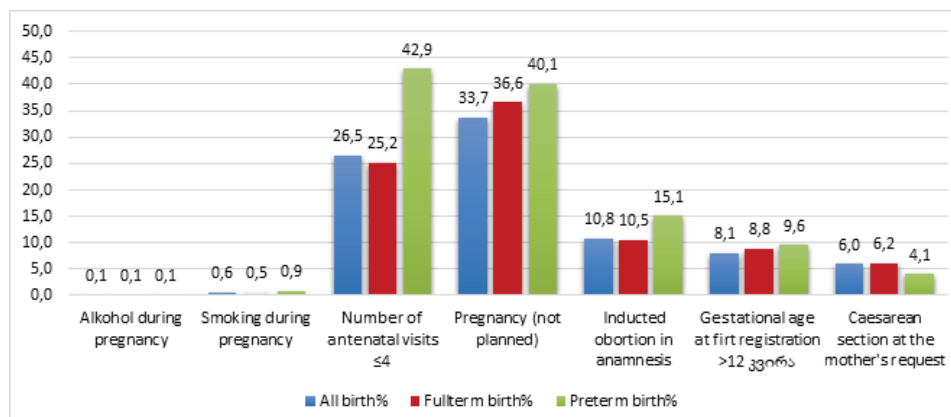


Fig. 4. Factors linked to health behavior of the mother

Variables with statistically reliable results, describing health complications while pregnancy were distributed according to the following proportions: gestational hypertension (0.07% for timely and 0.31% for preterm birth) ($P<0.05$), mild to moderate preeclampsia (0.03% for timely and 0.28% for preterm birth) ($P<0.05$) and severe preeclampsia (0.01% for timely and 0.11% for preterm birth) ($P<0.05$), severe anemia (0.14% for timely and 0.31% for preterm birth) ($P<0.05$), Infections of bladder in pregnancy (0.08% for timely and 0.19% for preterm birth) ($P<0.05$), diabetes mellitus (0.07% for timely and 0.17% for preterm birth) ($P<0.05$) and STIs (0.07% for timely and 0.08% for preterm birth) ($P<0.05$) are more frequently displayed in preterm birth cases of 2018 population.

According to behavior-related statistically reliable factors: women with four or less antenatal visits (25.2% for timely and 42.9% for preterm birth) ($P<0.05$), history of inducted abortions (10.5% for timely and 15.1% for preterm birth) ($P<0.05$) are more represented in cases of preterm birth compared to full-term birth.

Coefficients for preterm birth for different parts of Georgia were calculated:

Of all regions of Georgia, in 2018 Abkhazia has the highest rates of preterm birth per 1000 live single-fetus births (88.4), while lowest rates are visible in Racha-Lechkhumi and Kvemo Svaneti region (57.9).

Further study of factors contributing to preterm birth was done using backward selection levels, which was implemented with exposition statistically significance and Goodness-of-fit Test results of the model. Possible expositions linked to preterm birth were unified under logistic regression model. Links between possible risk factors and preterm birth variable were analyzed.

According to the final model, male gender is statistically significant factor in relation to preterm birth: probability of prematurely born baby boys is 1.3 times higher compared to female

babies (OR=1.34; 95% CI 1.2-1.5). This, presumably, can be linked to comparatively later formulation of ontogenesis of respiration system in male babies.

Less than 2,500 grams of birth weight is also of statistical significance, which has 74 times more impact for preterm birth (OR=.74; 95% CI 64.2-86.2). The cause could be the link between body weight with its development. Age of mother, under 18 also remains among reliable results of the final model. The scope of risk, which, according to study, increases for pregnant women of this age, is OR=1.8 (95% CI 1.04-3.17). It should be noted that age over 35 shows statistically reliable cause-effect for preterm birth in the final model OR=1.4; 95% CI (1.8-1.7). Cause-effect link between age variables and preterm Cause-effect can be explained by specifics of early and late reproductive ages. In the final model, risk factors are severe anemia and diabetes during pregnancy, which, in case of first diagnosis, increases the risk of preterm birth by OR=3.9 (95% CI 1.6-9.8) and in cases of second diagnosis _ by OR=12.6 (95% CI 4.0-39.5). this can be directly linked to pathophysiology of these diseases.

Small increase of mother's body mass index (BMI<5), is reflected in the final model as a reliable risk factor and 1.3 times increases chances for outcome of interest (95% CI 1.1-1.5). Most probably this is linked with problems with prenatal development of fetus, when the fetus cannot gain weight due to this cause.

According to the final model, results of expositions linked to behavior show that inducted abortions statistically reliably increase the risk of preterm birth during following pregnancies OR=1.5 (95% CI (1.3-2.8)). As for insufficient antenatal care, exposition is a reliable risk factor for preterm birth both in full as well as final model OR=1.8 (95% CI 1.6-2.1). Results show the need for information and awareness campaign on the impact of these factors on pregnancy.

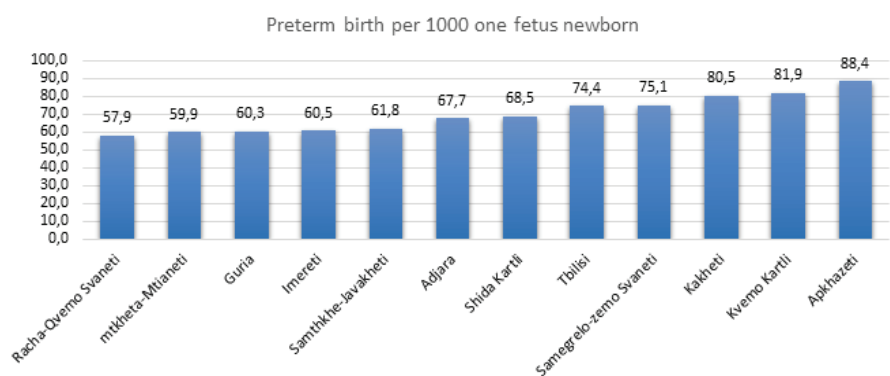


Fig. 5. Coefficient of preterm birth according to regions, for each 1000 single-fetus pregnancies

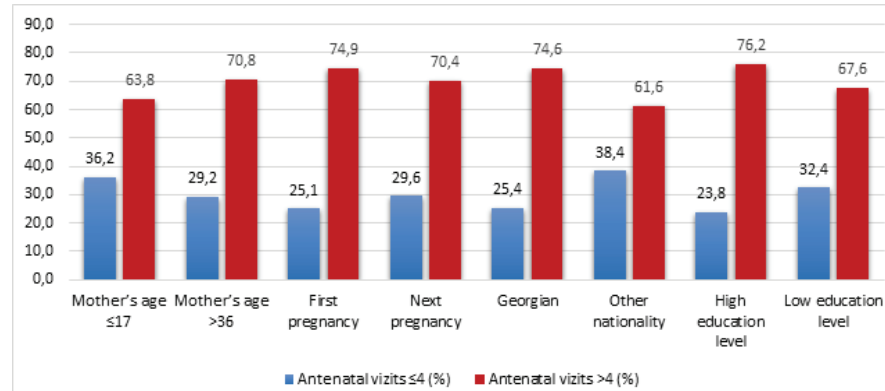


Fig. 6. Revision of expositions related to number of antenatal visits

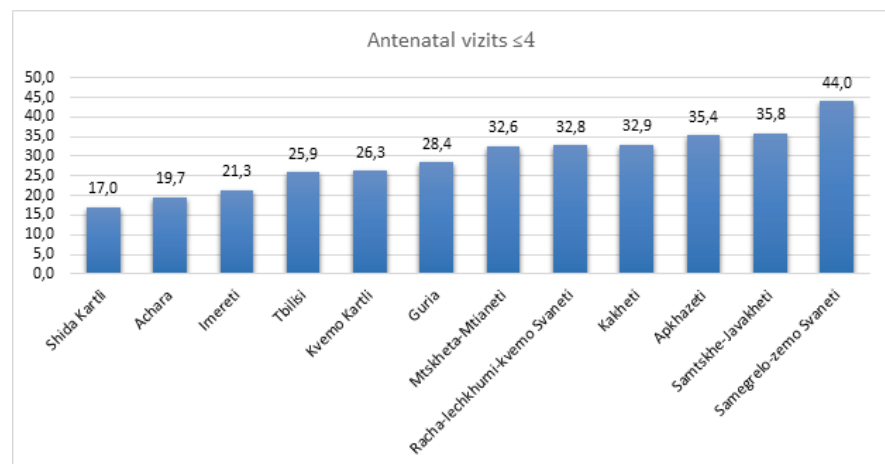


Fig. 7. Antenatal visits according to Georgian regions

Many studies related to preterm birth do not consider number of antenatal visits as a factor. This study shows the importance of full monitoring of the condition of the pregnant woman to reach desirable outcome. At the same time, since February 2018, there is a clear need to increase number of required antenatal visits from 4 to 8.

Revision of risk groups according to statistically reliable results of behavior of pregnant women was implemented with the purpose of developing recommendations on preventive measures.

According to antenatal visits: percentage of pregnant women for age groups 13-17 in case of four or less antenatal visits is higher than with 36+ age group (36.2%; and 29.2%; $p < 0.05$). Intensiveness of visits are also different for first and following pregnancies (25.1% and 29.6%; $p < 0.05$). According to ethnic-

ity: four and less antenatal visits for Georgian and other ethnicity pregnant women is 25.4% and 38.4% ($p < 0.05$) respectively. Women with lower level of education are 32% of this (≤ 4 visits) population, while women with higher education levels is 23% ($p < 0.05$).

Four or less antenatal visits are least frequent in Shida Kartli region of Georgia (17%), while Samegrelo-zemo Svaneti region has the highest rates (44.0%).

Out of all regions of Georgia, highest rates of induced abortions are visible in Shida Kartli region (15.8%). Population of women with history of induced abortions are 11% for ethnic Georgians and 12.8% ($p < 0.05$) for ethnic minority women. Women with lower level of education represent 12.2%, while women with higher education represent 9% ($p < 0.05$).

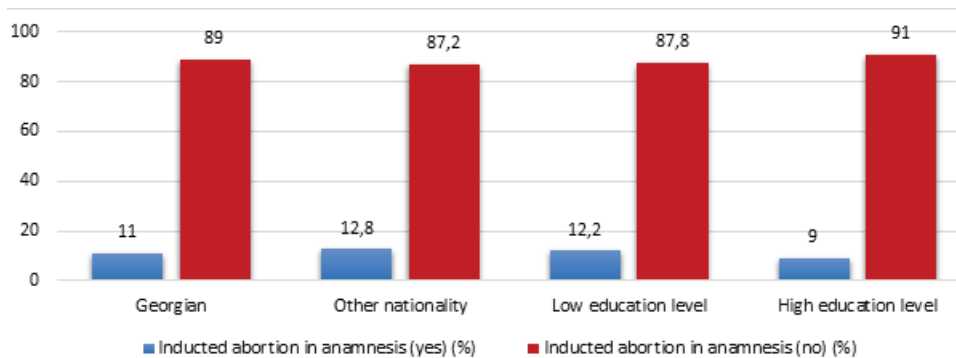


Fig. 8. History of abortions based on social variables

Conclusion. According to the study of 2018 birth registry data, preterm birth in Georgia is statistically reliably connected with biomedical and behavior-related risk factors. This means that the use of diagnostic and effective treatment possibilities by pregnant woman can timely identify medical problems of the mother and child and ensures effective treatment. As a result, both mother and child are protected from further health complications. The study shows the need for effective awareness campaign on the need for antenatal care and damages caused by induced abortion, especially for women of reproductive age from ethnic minority groups or low levels of education, specifically, in Samegrelo-zemo Svaneti.

REFERENCES

- ნაადრევი მშობიარობის პრევენცია და მართვა. კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო გაიდლაინი <https://www.moh.gov.ge/ka/guidelines/>
- BaoYen LuongThanh, Pisake Lumbiganon, Porjai Pattanittum, Malinee Laopaiboon, Joshua P.Vogel, OlufemiT. Oladapo, Cynthia Pileggi-Castro, Rintaro Mori, Kapila Jayaratne, ZahidaQureshi & Joã Souza Mode of delivery and pregnancy outcomes in preterm birth: a secondary analysis of the WHO Global and Multi-country Surveys. *Scientific Reports* (2019) 9:15556 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52015-w>
- Berger, R; Rath, W; Abele, H; Garnier, Y; Kuon, R; Maul, H. Reducing the Risk of Preterm Birth by Ambulatory Risk Factor Management // *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 858-64. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0858
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. // *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-e46. doi:10.1016/S2214-109X (18)30451-0
- Ene D, Der G, Fletcher-Watson S, et al. Associations of Socioeconomic Deprivation and Preterm Birth With Speech, Language, and Communication Concerns Among Children Aged 27 to 30 Months. // *JAMA Netw Open*. 2019;2(9): e1911027. Published 2019 Sep 4. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.11027
- Kaplan ZAO & Ozgu-Erdinc A. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview // *Hindawi Journal of Pregnancy Volume 2018*, Article ID 8367571, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2018/8367571>
- Medley N, Donegan S, Nevitt SJ, Goodfellow L, Hampson L, Caldwell DM, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in high-risk women with singleton pregnancy: a systematic review and network meta-analysis. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10.

Art. No.: CD013455. DOI: 10.1002/14651858.CD013455

- Preterm birth in <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. // *Vaccine*. 2016;34(49):6047-6056. doi:10.1016/j.vaccine.2016.03.045
- Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? // *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):27-32. doi:10.1016/j.siny.2018.09.006
- WHO recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. // *Acta Obstet Gynecol Scand* 56, (247–253 (1977))
- Women’s Reproductive Health Survey Georgia, 1999–2000 in https://stacks.cdc.gov/view/cdc/8242/cdc_8242_DS1.pdf
- Yoshida S, Martines J, Lawn JE, et al. Setting research priorities to improve global newborn health and prevent stillbirths by 2025. // *Journal of Global Health*. 2016 Jun;6(1):010508. DOI: 10.7189/jogh.06.010508.

SUMMARY

IMPACT OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL FACTORS ON PRETERM BIRTH

Kvaratskhelia N., Tkeshelashvili V.

The University of Georgia, School of Health Sciences, Tbilisi, Georgia

Preterm birth, in a long-term perspective, is a priority for medicine and public health, as it is directly associated with health index of the population. Georgian clinical management guidelines for preterm birth is based on non-Georgian experience, due to lack of population-based research in Georgia. For this purpose, it was implemented Cause-effect epidemiological study with the purpose on risk factors of preterm birth.

Study based on 2018 Georgian Birth Registry (GBR) with registered 50468 childbirth cases, data was conducted for total Georgian single-fetus (n=49762) population according to known biomedical and behavior-related expositions based on a review of the scientific literature from 1999–2020.

Target variable was divided into two sub-variables (dichotomy variable), according to which, pregnancy term of 258 days including was determined as preterm, while 259 and above was considered as timely. Study of risk factors of preterm birth was

implemented using stages of backward selection modelling of analysis, while possible expositions linked to preterm birth was included in logistic regression model.

According to the final model, male gender and fetus of less than 2,500 grams are statistically relevant factors for the outcome of preterm birth. Also mother's age below 18 and above 35. Severe anemia remains a risk factor on the final model with and diabetes during pregnancy. Small increase of body mass index (BMI<5) is a reliable risk factor for the preterm birth, and increases risk for interesting outcomes by 1.3 (95% CI 1.1-1.5).

According to regression analysis, out of behavior expositions, induced abortions during previous pregnancies ensure statistically reliable increase of premature termination of future pregnancies. Insufficient antenatal care (≤ 4 visits) are statistically reliable risk factors for premature termination of pregnancy.

Results of study based on population registry enable to conclude that biomedical and behavior factors, as proven by evidence, are important for prevention of preterm birth. This process requires shared responsibility between medical personnel, pregnant woman and environment. Prevention should be ensured through effective use of medical technologies, formulation of interventions of different levels on behavior-related factors: public awareness, education, active interventions.

Keywords: preterm birth, biomedical factors, behavior factors, risk factors, epidemiology.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БИОМЕДИЦИНСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Кварацхелия Н.А., Ткешелашвили В.Т.

Университет Грузии, Школа наук о здоровье, Тбилиси, Грузия

Преждевременные роды в долгосрочной перспективе являются приоритетной темой в медицине и общественном здравоохранении, так как они связаны с индексом здоровья населения. Гайдлайн по клиническому управлению преждевременными родами за неимением популяционных исследований в Грузии основан на негрузинском опыте. Проведено эпидемиологическое исследование причинно-следственной связи с целью выявления факторов риска преждевременных родов в Грузии.

Согласно регистру рождений 2018 г., среди 50468 зарегистрированных родов исследование проведено на полной Грузинской одноплодной популяции (n=49762) с использованием биомедицинских и ассоциируемых с поведением экспозиций, известных по данным 1999-2020 гг.

Целевая переменная разделена на две субпеременные (дихотомические переменные), согласно которым сроки беременности по 258 дней определены как преждевременные, а с 259 дней - как своевременные роды. Исследование факторов риска преждевременных родов проводилось по последовательным (backward selection) этапам моделирования анализа; вероятные экспозиции, связанные с преждевременными родами, объединены в модель логистической регрессии.

Согласно окончательной модели, плоды мужского пола весом менее 2500 г, лет являются статистически релевантными факторами в отношении исхода преждевременных родов; также факторами риска являются материнский возраст до 18 лет и старше 35 лет.

В окончательной модели фактором риска остается тяжелая анемия и сахарный диабет во время беременности. Небольшое увеличение индекса массы тела матери (ИМТ <5) во время беременности является фактором риска преждевременных родов и увеличивает вероятность осуществления интересного исхода в 1,3 раза (95% CI 1.1-1.5).

Согласно регрессионному анализу, из связанных с поведением экспозиций, искусственные аборты в прошедших беременностях статистически достоверно увеличивают риск преждевременного прерывания последующих беременностей. Неполное антенатальное наблюдение (≤ 4 визита) является статически достоверным фактором риска преждевременного завершения родов.

На основании результатов исследования популяционного регистра авторами делается вывод, что выявленные биомедицинские и связанные с поведением факторы в популяции Грузии значимы с точки зрения предотвращения преждевременных родов. В таких случаях ответственность следует распределять между медицинским персоналом, беременной женщиной и окружающей ее открытой экосистемой. Профилактику необходимо осуществлять с эффективным использованием медицинских технологий; формированием интервенций различных уровней на подчиненные поведению факторы; информированием общественности, просвещением, активизацией действий.

რეზიუმე

ბიოსამედიცინო და ქცევითი ფაქტორების გავლენა ნაადრევ მშობიარობაზე

ნ. კვარაცხელია, ვ. ტყეშელაშვილი

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა, თბილისი, საქართველო

ნაადრევი მშობიარობა გრძელვადიან ჭრილში მედიცინის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის პრიორიტეტული თემაა, რადგან მოსახლეობის ჯანმრთელობის ინდექსს უკავშირდება. ნაადრევი მშობიარობის კლინიკური მართვის გაიდლაინი საქართველოში პოპულაციური კვლევების არარსებობის გამო არაქართულ გამოცდილებას ეყრდნობა. განხორციელდა მიზეზ-შედეგობრივი ეპიდემიოლოგიური კვლევა, რომლის მიზანია განისაზღვროს ფაქტორები, რომლებიც იწვევს საქართველოში ნაადრევ მშობიარობას.

2018 წლის დაბადების რეგისტრის მონაცემებით 50468 დარეგისტრირებული მშობიარობიდან კვლევა განხორციელდა საქართველოს ერთნაყოფიან სრულ (n=49762) პოპულაციაზე 1999-2020 წლების სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვის საფუძველზე ცნობილი ბიოსამედიცინო და ქცევასთან ასოცირებული ექსპოზიციების მიხედვით.

სამიზნე ცვლადი დაიყო ორ ქვეკვლადად (დიქტომური ცვლადი), რომლის მიხედვით 258 დღის ჩათვლით ორსულობის ვადა განიმარტა, როგორც ნაადრევი და 259 დღიდან - დროული მშობიარობა. ნაადრევი მშობიარობის რისკის ფაქტორების კვლევა ჩატარდა ანალიზის მოდელირების თანმიმდევრული (backward selection) ეტაპებით. ნაადრევ მშობიარობასთან დაკავშირებული სავარაუდო ექსპოზიციები გაერთიანდა ლოჯისტიკური რეგრესიის მოდელში.

საბოლოო მოდელის მიხედვით: ახალშობილის მამრობითი სქესი და 2500 გრამზე ნაკლები წონის ნაყოფი სტატისტიკურად რელევანტური რისკის ფაქტორად გვევლინება ნაადრევი მშობიარობის გამოსავალთან მიმართებაში, ასევე რისკის ფაქტორია დედის ასაკი 18 წლამდე და 35 წელს ზემოთ. საბოლოო მოდელში ნაადრევი მშობიარობის რისკის ფაქტორად რჩება მძიმე ანემია და შაქრიანი დიაბეტი ორსულობის პერიოდში. ორსულის სხეულის მასის ინდექსის (სმი) მცირე ზრდა (<5) გვევლინება ნაადრევი მშობიარობის სარწმუნო გამომწვევ ფაქტორად და ზრდის საინტერესო გამოსავლის განხორციელების შანსს 1.3-ჯერ (95% CI 1.1-1.5).

რეგრესიის ანალიზის მიხედვით, ქცევასთან დაკავშირებული ექსპოზიციებიდან ხელოვნური აბორტები განვლილ ორსულობებში შემდგომი ორსულობების ნაადრევად დასრულების რისკს სტატისტიკურად სარ-

წმუნოდ ზრდის. არასრული ანტენატალური მეთვალ-ყურება (≤ 4 ვიზიტი) წარმოადგენს სტატისტიკურად სარწმუნო რისკის ფაქტორს მშობიარობის ნაადრევად დასრულებისთვის.

პოპულაციური რეგისტრის კვლევის შედეგების საფუძველზე გამოტანილია დასკვნა, რომ საქართველოს პოპულაციაში ბიოსამედიცინო და ქცევასთან დაკავშირებული ფაქტორები, მტკიცებულებაზე დაფუძნებით, მნიშვნელოვანია ნაადრევი მშობიარობის თავიდან აცილების თვალსაზრისით. პასუხისმგებლობის გადანაწილება უნდა მოხდეს სამედიცინო პერსონალს, ორსულ ქალსა და მის გარემომცველ ღია ეკოსისტემას შორის. პრევენცია საჭიროა განხორციელდეს სამედიცინო ტექნოლოგიების ეფექტური გამოყენებით; ქცევადაქვემდებარებულ ფაქტორებზე სხვადასხვა დონის ინტერვენციების ფორმირებით: საზოგადოების ინფორმირებით, განათლებით, ქმედებების აქტივაციით.

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВУШЕК РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

Кучеренко О.Н., Чайка Г.В., Костюк А.Л., Сторожук М.С., Костюк И.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

По данным Центра медицинской статистики МОЗ Украины, в 2013 г. нарушения менструальной функции диагностированы у 116 182 пациенток репродуктивного возраста (11,02 на 1000 женщин) и у 17 833 девушек в возрасте 15-17 лет (29,11 на 1000). За период 2008-2013 гг. заболеваемость от нарушений менструальной функции у женщин репродуктивного возраста увеличилась на 4,5% - с 10,52% в 2008 г. до 11,02% в 2013 г. Однако окончательные данные по заболеваемости и распространенности маточных кровотечений в Украине отсутствуют. В официальной статистике учитываются общие данные о нарушениях менструального цикла, в определенной степени отражая проблему аномальных маточных кровотечений (АМК) [1,2,6,8,10,14,17].

Известно, что расстройства менструальной функции в пубертатном периоде являются одной из наиболее частых причин временной потери трудоспособности, чем значительно ухудшают качество жизни [3,4,9,14,20]. В дальнейшем эти девушки составляют группу риска по возникновению различных акушерско-гинекологических заболеваний, в частности гиперпластических процессов эндометрия, невынашивания беременности, угрозы прерывания беременности, выкидышей, бесплодия, вторичной аменореи. Доказано, что данные осложнения вызваны патологическим течением пубертатного периода. Процент этих пациенток неуклонно увеличивается и, по данным литературы, составляет от 42% до 56%, при этом процент распространенности в структуре заболеваемости составляет около 25% [7,8,11,19,20]. Именно поэтому, изучение данной проблемы для дальнейшего прогнозирования является чрезвычайно актуальным. В период полового созревания юный организм наиболее восприимчив к воз-

действию окружающей среды ввиду ограниченных адаптивных ресурсов, и уязвим перед острыми и хроническими стрессовыми факторами.

Цель исследования - прогнозировать развитие аномальных маточных кровотечений у девушек разного возраста и соматотипа путем использования дискриминантной переменной.

Материал и методы. Использованы антропометрические, ультразвуковые, лабораторные, соматотипологические и статистические методы исследования. Обследованы 288 девушек юношеского возраста. Из них первую группу составили 58 девушек с АМК, контрольную группу - 230 практически здоровых девушек того же возраста.

На базе Научно-исследовательского центра Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова проведены полное клинико-лабораторное и инструментальное исследования.

Антропометрическое обследование состояло в измерении тотальных и парциальных размеров - охватных, поперечных, передне-задних и толщины кожно-жировых складок. Расчетным путем определялась площадь поверхности тела по методике Дю Буа [11,15]. Измеряли пятнадцать охватных размеров: грудной клетки, плеча, предплечья, бедра, голени, шеи, талии, стопы и кисти. Исследовали ширину дистальных эпифизов.

В исследовании использована математическая схема соматотипирования по Хит-Картеру [11-13,16,18,20]. Согласно этой схеме, под соматотипом подразумевают проявление морфологического статуса в определенный момент времени. Соматотип определяется оценкой, состоящей с трех последовательных чисел. Каждое число (балл)

является оценкой одного из трех первичных компонентов статуры, которыми обозначаются индивидуальные формы и состав тела человека. Первый компонент - эндоморфный (жировой), характеризует степень развития жировой ткани. Второй компонент - мезоморфный (мышечно-костный), определяет относительное развитие мышц и костных элементов тела. Третий компонент - эктоморфный (показатель площади поверхности тела), определяет относительную вытянутость (линейность) тела.

Для определения компонентного состава массы тела использовали формулы J. Matiegka [15].

Полученные данные проанализированы с помощью программы «STATISTICA 5.5» (принадлежит Научно-исследовательскому центру Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, лицензионный №АХХR910А374605FA) с использованием непараметрических методов оценки полученных результатов.

Результаты и обсуждение. При сравнении групп здоровых девушек и девушек с АМК в возрасте от 16 до 18 лет наибольший вклад в дискриминацию отведен величине жирового компонента массы тела по Матейко. Остальные дискриминантные переменные имеют менее достоверное влияние на дискриминацию между совокупностями здоровых девушек и девушек с АМК. В целом совокупность всех переменных имела высокую значимость (статистика Уилкса

лямбда=0,167; F=141,5; p<0,001) дискриминации между здоровыми девушками и девушками с АМК в возрасте от 16 до 18 лет.

Установленные нами коэффициенты классификационных дискриминантных функций дают возможность рассчитать показатель классификации (Df), для определения принадлежности показателей до «типичных» для здоровых или до «типичных» для девушек с АМК в возрасте от 16-18 лет, что позволяет прогнозировать возникновение данной нозологии. Полученные результаты отображены в таблице 1.

Исследование показателя классификации (Df) приведено в виде уравнений, где принадлежность к здоровым девушкам в возрасте от 14 до 18 лет возможно при значении Df, приближенному к 278,4, а для девушек с АМК в возрасте от 14 до 18 лет - при значении Df, приближенному к 351,1:

Df (для здоровых девушек в возрасте от 16 до 18 лет)=величина поперечного нижнегрудного размера × 3,695 - величина жирового компонента массы тела по Матейко × 14,89 + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха × 2,477 - толщина кожно-жировой складки под лопаткой × 0,116 + толщина кожно-жировой складки на груди × 2,329 + толщина кожно-жировой складки на животе × 1,142- толщина кожно-жировой складки на боку × 2,575 + ширина дистального эпифиза бедра × 50,10 - 278,4.

Таблица 1. Классификационные дискриминантные функции для здоровых девушек и девушек с АМК в возрасте от 16 до 18 лет различных соматотипов

Дискриминантные переменные	Здоровые	Девушки с АМК
Поперечный нижнегрудный размер*	3,695	5,336
Жировой компонент массы тела**	-14,89	-20,41
Охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха***	2,477	2,974
Толщина кожно-жировой складки под лопаткой****	-0,116	-1,519
Толщина кожно-жировой складки на груди****	2,329	4,512
Толщина кожно-жировой складки на животе****	1,142	2,261
Толщина кожно-жировой складки на боку****	-2,575	-3,369
Ширина дистального эпифиза бедра*****	50,10	53,98
Константа	-278,4	-351,1

примечание: * (здесь и в дальнейшем), диаметр тела - в см;

** - показатели компонентного состава массы тела - в кг; ***- охватные размеры тела - в см;

****- толщина кожно-жировой складки - в мм;

***** - ширина дистальных эпифизов трубчатых костей конечностей - в см

Таблица 2. Классификационные дискриминантные функции для здоровых девушек и девушек с АМК в возрасте от 14 до 15 лет различных соматотипов

Дискриминантные переменные	Здоровые	Девушки с АМК
Жировой компонент массы тела*	-66,61	-81,97
Поперечный нижнегрудный размер	1,031	2,823
Охват грудной клетки в состоянии спокойного дыхания	-0,892	-0,624
Ширина дистального эпифиза предплечья	78,89	93,67
Эктоморфный компонент соматотипа	31,15	34,72
Ширина дистального эпифиза бедра	126,8	137,8
Наружная конъюгата**	9,146	11,31
Охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха	9,916	10,91
Константа	-943,7	-1197

примечание: * - компоненты соматотипа - в баллах; ** - размеры таза - в см

Df (для девушек с АМК в возрасте от 16 до 18 лет) = величина поперечного нижнегрудного размера $\times 5,336$ - величина жирового компонента массы тела по Матейко $\times 20,41$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 2,974$ - толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 1,519$ + толщина кожно-жировой складки на груди $\times 4,512$ + толщина кожно-жировой складки на животе $\times 2,261$ - толщина кожно-жировой складки на боку $\times 3,369$ + ширина дистального эпифиза бедра $\times 53,98$ - 351,1;

Между здоровыми девушками и девушками с АМК в возрасте от 14 до 15 лет наиболее весомый вклад в дискриминацию составила величина жирового компонента массы тела по Матейко. Остальные дискриминантные переменные имеют менее достоверное (за исключением охвата грудной клетки в состоянии покоя) единичное влияние на дискриминацию между совокупностями здоровых и больных девушек. В целом совокупность всех переменных имеет высокую достоверность (статистика Уилкса $\lambda=0,116$; $F=97,87$; $p<0,001$) дискриминации между здоровыми девушками и девушками с АМК в возрасте от 14 до 15 лет. Полученные результаты отображены в таблице 2.

В состав классификационной функции между здоровыми девушками и девушками с АМК в возрасте от 14 до 15 лет в зависимости от особенностей антропометрических, соматотипологических и показателей компонентного состава массы тела вошли следующие показатели: жировой компонент массы тела, поперечный нижнегрудный размер, охват грудной клетки в состоянии покоя, ширина дистального эпифиза предплечья и бедра, эктоморфный компонент соматотипа, наружная конъюгата и охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха.

Показатели классификации (Df) для различных групп девушек в зависимости от особенностей антропометрических, соматотипологических и показателей компонентного состава массы тела выражены в следующих уравнениях:

Df (для здоровых девушек в возрасте от 14 до 15 лет) = - величина жирового компонента массы тела по Матейко $\times 66,61$ + величина поперечного нижнегрудного размера $\times 1,031$ - величина охвата грудной клетки при спокойном дыхании $\times 0,892$ + ширина дистального эпифиза предплечья $\times 78,89$ + величина эктоморфного компонента соматотипа по Хит-Картеру $\times 31,15$ + ширина дистального эпифиза бедра $\times 126,8$ + наружная конъюгата $\times 9,146$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 9,916$ - 943,7.

Df (для девушек с АМК в возрасте от 14 до 15 лет) = - величина жирового компонента массы тела по Матейко $\times 81,97$ + величина поперечного нижнегрудного размера $\times 2,823$ - величина охвата грудной клетки при спокойном дыхании $\times 0,624$ + ширина дистального эпифиза предплечья $\times 93,67$ + величина эктоморфного компонента соматотипа по Хит-Картеру $\times 34,72$ + ширина дистального эпифиза бедра $\times 137,8$ + наружная конъюгата $\times 11,31$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 10,91$ - 1197.

Между здоровыми девушками и девушками с АМК в возрасте от 16 до 18 лет наибольший вклад в дискриминацию, в отличие от предыдущих групп, имеют величина поперечного нижнегрудного размера, жирового компонента массы тела по Матейко и охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха. Все другие дискриминантные переменные имеют менее значительное, однако достоверное единичное влияние на дискриминацию между совокупностями

здоровых и больных девушек. В целом совокупность всех переменных имеет высокую значимость (статистика Уилкса $\lambda=0,155$; $F=78,49$; $p<0,001$) дискриминации между здоровыми и больными с АМК девушками в возрасте от 16 до 18 лет.

В состав классификационной функции между здоровыми девушками и девушками с АМК в возрасте от 16 до 18 лет в зависимости от особенностей антропометрических, соматотипологических и показателей компонентного состава массы тела, вошли следующие показатели: поперечный нижнегрудный размер, жировой компонент массы тела, толщина кожно-жировой складки под лопаткой, на предплечье и на голени, ширина дистального эпифиза голени, охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха и междуостевая дистанция.

Df (для здоровых девушек в возрасте от 16 до 18 лет) = величина поперечного нижнегрудного размера $\times 5,615$ - величина жирового компонента массы тела по Матейко $\times 7,093$ - толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 0,871$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 0,836$ - толщина кожно-жировой складки на предплечье $\times 2,969$ + ширина дистального эпифиза голени $\times 35,21$ + междуостевая - дистанция $\times 16,85$ - толщина кожно-жировой складки на голени $\times 1,712$ - 361,7;

Df (для девушек с АМК в возрасте от 16 до 18 лет) = величина поперечного нижнегрудного размера $\times 7,224$ - величина жирового компонента массы тела по Матейко $\times 9,699$ - толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 1,869$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 1,376$ - толщина кожно-жировой складки на предплечье $\times 1,312$ + ширина дистального эпифиза голени $\times 30,40$ + междуостевая дистанция $\times 18,00$ - толщина кожно-жировой складки на голени $\times 2,407$ - 416,4.

При сравнении здоровых девушек и девушек с АМК мезоморфного соматотипа наибольший вклад в дискриминацию внесла величина костного компонента массы тела по Матейко. Остальные дискриминационные переменные имели менее достоверное единичное влияние на дискриминацию между совокупностями здоровых и девушек с АМК. В целом совокупность всех переменных имеет высокую значимость (статистика Уилкса $\lambda=0,188$; $F=42,48$; $p<0,001$) дискриминации между здоровыми и больными с АМК девушками мезоморфного соматотипа. Полученные результаты отображены в таблице 3.

Исследование показателя классификации (Df) приведено в виде уравнений, где принадлежность к здоровым девушкам возможна при значении Df, приближенному к 312,6, а к больным с АМК девушкам - при значении Df, приближенному к 373,1:

Df (для здоровых девушек мезоморфного соматотипа) = - величина костного компонента массы тела по Матейко $\times 6,454$ + величина охвата грудной клетки в состоянии спокойного дыхания $\times 2,065$ + толщина кожно-жировой складки на предплечье $\times 4,169$ + толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 2,574$ - толщина кожно-жировой складки на животе $\times 0,213$ - толщина кожно-жировой складки на бедре $\times 1,666$ + междуостевая дистанция $\times 18,06$ - 312,6;

Df (для девушек с АМК мезоморфного соматотипа) = - величина костного компонента массы тела по Матейко $\times 10,12$ + величина охвата грудной клетки при спокойном дыхании $\times 2,25$ + толщина кожно-жировой складки на предплечье $\times 4,169$ + толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 1,277$ + толщина кожно-жировой складки на

животе $\times 1,185$ - толщина кожно-жировой складки на бедре $\times 2,424$ + междуостевая дистанция $\times 19,32$ - 373,1.

Между здоровыми и девушками с АМК эктоморфного соматотипа наибольший вклад в дискриминацию внес показатель костного компонента массы тела по Матейко. Остальные дискриминантные переменные менее достоверные (за исключением охвата грудной клетки в со-

стоянии максимального выдоха) одиночное влияние на дискриминацию между совокупностями здоровых и девушек с АМК. В целом совокупность всех переменных имеет высокую значимость (статистика Уилкса $\lambda=0,07357$; $F=182,60$; $p<0,001$) дискриминации между здоровыми и больными с АМК девушками эктоморфного соматотипа. Полученные результаты отображены в таблице 4.

Таблица 3. Классификационные дискриминантные функции для здоровых и девушек с АМК мезоморфного соматотипа

Дискриминантные переменные	Здоровые	Девушки с АМК
Костный компонент массы тела	-6,454	-10,12
Охват грудной клетки при спокойном дыхании	2,065	2,520
Толщина кожно-жировой складки на предплечье	4,169	8,211
Толщина кожно-жировой складки под лопаткой	2,574	1,277
Толщина кожно-жировой складки на животе	-0,213	1,185
Ширина дистального эпифиза бедра	-1,666	-2,424
Междуостевая дистанция	18,06	19,32
Константа	-312,6	-373,1

Таблица 4. Классификационные дискриминантные функции для здоровых и девушек с АМК эктоморфного соматотипа

Дискриминантные переменные	Здоровые	Девушки с АМК
Костный компонент массы тела	-17,21	-30,56
Мышечный компонент массы тела	-1,288	0,950
Охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха	0,061	2,629
Охват грудной клетки в состоянии максимального вдоха	4,314	2,337
Поперечный нижнегрудинный размер	5,823	7,988
Ширина дистального эпифиза предплечья*	53,07	64,89
Константа	-281,7	-387,9

примечание: * - ширина дистального эпифиза трубчатых костей конечностей, см

В состав классификационной функции между здоровыми и девушками с АМК эктоморфного соматотипа в зависимости от особенностей антропометрических, соматотипологических и показателей компонентного состава массы тела вошли следующие показатели: костный и мышечный компонент массы тела, охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха и вдоха, поперечный нижнегрудинный размер и ширина дистального эпифиза предплечья.

Показатели классификации (Df) для разных групп девушек эктоморфного соматотипа выражены в следующих уравнениях:

Df (для здоровых девушек эктоморфного соматотипа) = - величина костного компонента массы тела по Матейко $\times 17,21$ - величина мышечного компонента массы тела по Матейко $\times 1,288$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 0,061$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального вдоха $\times 4,314$ + величина поперечного нижнегрудинного размера $\times 5,823$ + ширина дистального эпифиза предплечья $\times 53,07$ - 281,7.

Df (для девушек с АМК эктоморфного соматотипа) = - величина костного компонента массы тела по Матейко

$\times 30,56$ + величина мышечного компонента массы тела по Матейко $\times 1,950$ + величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 2,629$ + величина обхвата грудной клетки в состоянии максимального вдоха $\times 2,337$ + величина поперечного нижнегрудинного размера $\times 7,988$ + ширина дистального эпифиза предплечья $\times 64,89$ - 387,9.

Между здоровыми и девушками с АМК экто-мезоморфного соматотипа дискриминантными переменными являются: толщина кожно-жировой складки на предплечье, костный компонент массы тела по Матейко, поперечный нижнегрудинный размер, толщина кожно-жировой складки под лопаткой, охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха, охват грудной клетки при спокойном дыхании, охват предплечья в верхней трети. Наибольший вклад в дискриминацию между здоровыми и больными с АМК девушками экто-мезоморфного соматотипа внес показатель костного компонента массы тела по Матейко и толщина кожно-жировой складки на предплечье. Все другие дискриминантные переменные имеют менее значительное, однако достоверное единичное влия-

Таблица 5. Классификационные дискриминантные функции для здоровых и девушек с АМК экто-мезоморфного соматотипа

Дискриминантные переменные	Здоровые	Девушки с АМК
Толщина кожно-жировой складки на предплечье	19,87	35,89
Костный компонент массы тела	-25,80	-40,99
Поперечный нижнегрудинный размер	6,848	11,77
Толщина кожно-жировой складки под лопаткой	0,242	-1,338
Охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха	17,66	24,71
Охват грудной клетки в состоянии спокойного дыхания	-13,92	-20,16
Охват передплечья в верхней трети	14,74	19,17
Константа	-284,6	-481,9

ние на дискриминацию между совокупностями здоровых и девушек с АМК. В целом совокупность всех переменных имеет высокую значимую (статистика Уилкса $\lambda=0,05368$; $F=88,141$; $p<0,001$) дискриминацию между здоровыми и девушками с АМК экто-мезоморфного соматотипа. Полученные результаты отображены в таблице 5.

Показатели классификации (Df) для девушек экто-мезоморфного соматотипа отображены в следующих уравнениях:

Df (для здоровых девушек экто-мезоморфного соматотипа) = толщина кожно-жировой складки на предплечье $\times 19,87$ - величина костного компонента массы тела по Матейко $\times 25,80$ + поперечный нижнегрудинный размер $\times 6,848$ + толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 0,242$ + охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 13,92$ - охват грудной клетки при спокойном дыхании $\times 17,66$ + охват предплечья в верхней трети $\times 14,74$ - 284,6.

Df (для девушек с АМК экто-мезоморфного соматотипа) = толщина кожно-жировой складки на предплечье $\times 35,89$ - величина костного компонента массы тела по Матейко $\times 40,99$ + поперечный нижнегрудинный размер $\times 11,77$ - толщина кожно-жировой складки под лопаткой $\times 1,338$ + охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха $\times 24,71$ - охват грудной клетки при спокойном дыхании $\times 20,16$ + охват передплечья в верхней трети $\times 19,17$ - 481,9.

В результате проведенных исследований установлено, что более достоверные значения имели такие показатели, как длина тела, ширина дистального эпифиза голени, костная и мышечная массы тела по Матейко и мезоморфный компонент по Хит-Картеру у девушек 14-15 лет с АМК мезоморфного соматотипа и достоверно меньшее значение представляли такие показатели, как индекс массы тела, охватные размеры предплечья и плеча, голень в верхней трети, охват грудной клетки в состоянии покоя, толщина кожно-жировой складки на задней и передней поверхности плеча, на предплечье и бедре, а также эктоморфный компонент по Хит-Картеру в сравнении с девушками с АМК эктоморфного соматотипа. У девушек с АМК мезоморфного соматотипа статистически достоверно выше ($p<0,01$) были практически все продольные, поперечные и охватные размеры, в частности: масса тела (соответственно индекс массы тела), охватные размеры предплечья, бедра и голени в верхней трети, охватные размеры грудной клетки в состоянии покоя, в состоянии максимального вдоха и выдоха, поперечный среднегрудинный диаметр грудной клет-

ки, толщина кожно-жировой складки на задней и передней поверхностях плеча, на предплечье, животе, бедре, голени, ширина дистального эпифиза плеча, предплечья, бедра и голени, мезоморфный компонент по Хит-Картеру, костная, жировая и мышечная массы тела по Матейко имели достоверно меньшее влияние ($p<0,01$) у девушек данного соматотипа в сравнении с девушками 14-15 лет с АМК эктоморфного соматотипа.

Статистически большее ($p<0,01$) значение представляли индекс массы тела, охват грудной клетки на вдохе, толщина кожно-жировой складки на передней поверхности плеча и предплечья, мезоморфный компонент по Хит-Картеру и жировой компонент массы тела по Матейко; статистически достоверно меньшее значение имели длина тела и эктоморфный компонент по Хит-Картеру у девушек 16-18 лет с АМК мезоморфного соматотипа в сравнении с девушками с АМК экто-мезоморфного соматотипа.

У девушек 16-18 лет с АМК экто-мезоморфного соматотипа статистически достоверными ($p<0,01$) были показатели: индекс массы тела, охват предплечья и голени в верхней трети, ширина дистального эпифиза голени и предплечья, мезоморфный компонент по Хит-Картеру и мышечная масса тела по Матейко в сравнении с девушками с АМК экто-мезоморфного соматотипа.

Установлено также ($p<0,01$), что показатель массы тела, охватные размеры бедра и голени в верхней трети, толщина кожно-жировой складки на передней и задней поверхностях плеча и предплечья, под лопаткой, на животе, боку, бедре и голени, ширина дистального эпифиза бедра, эндо- и мезоморфный компоненты по Хит-Картеру у девушек 16-18 лет мезоморфного соматотипа достоверно выше в сравнении с девушками экто-мезоморфного соматотипа.

Выявлено, что у здоровых девушек 14-15 лет эктоморфного соматотипа достоверно ($p<0,01$) более высокими были показатели толщины кожно-жировой складки на передней и задней поверхностях плеча и предплечья, под лопаткой, боку и голени, эндо- и эктоморфный компонент по Хит-Картеру в сравнении с девушками экто-мезоморфного соматотипа. Установлено, что у девушек экто-мезоморфного соматотипа ($p<0,01$) достоверно выше показатели массы и площади тела, охватные размеры предплечья и плеча, бедра и голени в верхней трети, охват грудной клетки в состоянии максимального выдоха и покоя, поперечный среднегрудинный диаметр грудной клетки, ширина дистального эпифиза плеча, предплечья, голени и бедра, наружная конъюгата, мезоморфный компонент по Хит-

Картеру, мышечная и костная массы тела по Матейко.

В перспективе для формирования групп риска по нарушениям репродуктивного здоровья, а также для контроля эффективности профилактических и реабилитационно-оздоровительных мероприятий у девушек пубертатного возраста целесообразно использовать математические прогностические модели, которые позволяют массово прогнозировать возможность развития АМК (Декларационный патент на полезную модель №105703 U) [5].

Результаты, приведенные в данной статье, являющиеся частью проведенного нами ранее большого исследования, по сей день еще не опубликованы.

Выводы.

Разработана дискриминационная модель для прогнозирования возникновения АМК у девушек пубертатного возраста, согласно которой введением в специальную программу антропометрических показателей и показателей компонентного состава массы тела возможно определить предрасположенность к развитию АМК:

показатель классификации (Df) для девушек с АМК в возрасте от 14 до 18 лет приближается к -351,1; показатель классификации (Df) для девушек с АМК в возрасте от 14 до 15 лет приближается к 1197; показатель классификации (Df) у девушек эктоморфного соматотипа близок к 387,9; показатель классификации (Df) у девушек мезоморфного соматотипа близок к 373,1; показатель классификации (Df) у девушек экто-мезоморфного соматотипа приближается к 481,9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатирьова Р.В. Генетико-демографічні процеси серед населення України / Р.В. Богатирьова, О.В. Линчак, О.І. Тимченко // Журнал Національної Академії Медичних Наук України. - 2012. - Том 18 N 1. - С. 81-91.
2. Дынник В. А. Патоморфоз физического, полового развития и сопутствующей экстрагенитальной патологии у больных с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода за последние 30 лет / В. А. Дынник // Современная педиатрия. - 2015. - № 3. - С. 120-124.
3. Кучеренко О.М. Особливості статевого розвитку у дівчат юнацького віку із аномальними матковими кровотечениями різних соматотипів / О.М. Кучеренко // Вісник морфології. - 2016. - № 1 (Т. 22). - С. 128 - 131.
4. Назаренко Л.Г., Тарусіна О.В. Соматотипологічні ознаки як детермінанти і маркери здоров'я жінки, реалізації репродуктивної функції та гестаційного процесу / Л.Г. Назаренко, О.В. Тарусіна // Жіночий лікар. - 2015. - №1. - С.26.
5. Пат.№ 105703 U, UA, МПК А61 В10/00/ВНМУ.- Г.В. Чайка, О.М. Кучеренко – 3. № u2015 11773; Заявл. 30.11.2015; опубл. 25.03.2016, Бюл. № 6. Спосіб визначення можливості виникнення пубертатних маткових кровотеч у дівчат в залежності від особливостей будови і розмірів тіла і сонографічних параметрів матки й яєчників та гормонального фону.
6. Подольський В.В. Медико-соціальне значення сучасних медичних технологій для покращення майбутнього репродуктивного здоров'я дівчат як перспектива діагностики та лікування аномальних маткових кровотеч / В. В. Подольський, В. Л. Дронова, В. Ф. Петербурзька // Современная педиатрия. - 2011. - № 6. - С. 32-35.
7. Товстановская В. А. Причины и следствия маточных кровотечений у подростков / В. А. Товстановская // Здоровье женщины. - 2010. - № 2. - С. 179-183.
8. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология /

Е.В.Уварова // Литтерра. - 2009. – С. 375.

9. Чайка Г.В. Моделювання можливості виникнення пубертатних маткових кровотеч у дівчат в залежності від особливостей сонографічних параметрів матки й яєчників / Г.В. Чайка, О.М. Кучеренко, С.В. Прокопенко // Світ медицини та біології. – 2015. – № 4 (53). – С. 84 – 87.
10. Chaika Grigoriy. Discriminant model possibility of occurrence pubertal uterine bleeding in girls depending on the characteristics of the structure and size of the body / Grigoriy Chaika, Oksana Kucherenko // Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 126-132.
11. Nietamäki, J., Hero, M. GnRH receptor gene mutations in adolescents and young adults presenting with signs of partial gonadotropin deficiency. PLoS One. 2017; 12: 11. (doi: 10.1371/journal.pone.0188750).
12. Jacobsen, B. K., Knutsen, S. F., Oda, K. Body mass index at age 20 and subsequent childbearing: The Adventist Health Study-2. J Womens Health (Larchmt). 2013; 22(5): 460-6. (doi: 10.1089/jwh.2012.3727).
13. Lina Birgitta Ivarsson, Björn Erik Lindström, Matts Olovsson, Annika Kristina Lindström 2019. (Treatment of Urethral Pain Syndrome (UPS) in Sweden. PLOS). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225404>.
14. Malcolm, G. Munro. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2011; 1:3–13. (<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>)
15. Matiegka J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // Amer. J. Phys. Antropol. – 1921. – Vol. 2, № 3. – P. 25-38.
16. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography. Comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty / L.D. Herter, E. Golendziner, J.A. Flores [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2012. – № 15. – P. 237-246.
17. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status / L.D. Herter, E. Golendziner, J.A. Flores [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2011. – № 154. – P. 151-156.
18. Physiological and anthropometric determinants of sport climbing performance / C.M. Mermier, J.M. Janot, D.L. Parker, J.G. Swan // British J. of Sport Medicine. – 2010. – № 38. – P. 59-65.
19. De Sanctis, V., Rigon, F., Bernasconi, S. Age at Menarche and Menstrual Abnormalities in Adolescence: Does it Matter? The Evidence from a Large Survey among Italian Secondary Schoolgirls. Indian J Pediatr. 2019; 1: 34-41. (doi: 10.1007/s12098-018-2822-x).
20. Wang Z. Hydration of fat-free body mass: new physiological modeling approach / Z. Wang, P. Deurenberg, W. Wang et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 278, №4. - P. 752-755.

SUMMARY

AGE-RELATED ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN GIRLS OF DIFFERENT SOMATOTYPES

Kucherenko O., Chaika H., Kostyuk A., Storozhuk M., Kostyuk I.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Violation of the formation of menstrual function in adolescent girls of the puberty is a widespread phenomenon, that is greatly

affected with age-related aspects. Since the factors affecting the body will be forming the anthropometric and somatotypological indicators of the body of girls differently, it is therefore advisable to divide them according to narrow age categories: 12-14 years, 14-15 years. And 16-18 years old. 288 adolescent females were examined, 58 of which with abnormal uterine bleeding were included in the main group, 230 actually healthy girls of the same age were included in the comparison group. General clinical, ultrasound, laboratory, anthropometric, somatotypological and statistical research methods were used. Analysis of the data obtained was carried out using the program "STATISTICA 5.5" using non-parametric methods for evaluating the results.

The aim: to predict the development of abnormal uterine bleeding using discriminant function, according to the age categories.

Anthropometric, somatotypological and statistical research methods. After examination of girls of different age categories, we obtained results according to which for girls aged 14-15 in predicting the AUB pathognomonic indicators were Mateyko body mass fat component according to Mateyko, transverse lower pit size, circumference of the chest in a state of rest and in a state of maximum exhale, the distal epiphysis of the forearm, the ectomorphic component of the Mateyko according to Heath-Carter, the width of the distal epiphysis of the hip and the external conjugate. Girls of 16-18 years old have relevant indicators such as transverse lower pit size, body mass fat component according to Mateyko, chest circumference in a state of maximum exhale, thickness of the skin-fat fold under the shoulder, on the chest, on the abdomen and side, the width of the distal epiphysis of the femur.

Thus, we have characterized the patterns of the occurrence of abnormal uterine bleeding for girls 14-15 y. and 16-18 y.e respectively.

Keywords: ovarian-menstrual cycle, girls of puberty, abnormal uterine bleeding, mesomorphic, ectomorphic and ecto-mesomorphic somatotypes.

РЕЗЮМЕ

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВУШЕК РАЗНЫХ СОМАТОТИПОВ

Кучеренко О.Н., Чайка Г.В., Костюк А.Л.,
Сторожук М.С., Костюк И.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования - прогнозировать развитие аномальных маточных кровотечений с использованием дискриминантной функции с учетом возрастных категорий.

Обследовано 288 девушек юношеского возраста. Основную группу составили 58 девушек с аномальными маточными кровотечениями, группу сравнения - 230 практически здоровых девушек того же возраста. Используются общеклинические, ультразвуковые, лабораторные, антропометрические, соматотипологические и статистические методы исследования. Анализ полученных данных проведен с помощью программы «STATISTICA 5.5» с использованием непараметрических методов оценки полученных результатов.

Результаты проведенного исследования выявили, что для девушек 14-15 лет в прогнозировании аномальных маточных кровотечений патогномичными были показатели: величина жирового компонента массы тела по

Матейко, величина поперечного нижнегрудного размера, величина охвата грудной клетки в состоянии покоя и в состоянии максимального выдоха, ширина дистального эпифиза предплечья, величина эктоморфного компонента соматотипа по Хит-Картеру, ширина дистального эпифиза бедра и наружная конъюгата. Для девушек 16-18 лет актуальными являлись показатели: величина поперечного нижнегрудного размера, величина жирового компонента массы тела по Матейко, величина охвата грудной клетки в состоянии максимального выдоха, толщина кожно-жировой складки под лопаткой, на груди, животе и боку и ширина дистального эпифиза бедра.

Авторами охарактеризованы закономерности возникновения аномальных маточных кровотечений для девушек 14-15 и 16-18 лет.

რეზიუმე

საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენის განვითარების ასაკობრივი ასპექტები სხვადასხვა სომატოტიპის გოგონებში

ო. კუჩერენკო, გ. ჩაიკა, ა. კოსტიუკი, მ. სტოროჟუკი,
ი. კოსტიუკი

ვინიცას ნ. პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენის განვითარების პროგნოზირება დისკრიმინანტული ფუნქციის გამოყენებით ასაკობრივი კატეგორიების გათვალისწინებით.

გამოკვლეულია 288 გოგონა. ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 58 გოგონამ საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენებით, შედარების ჯგუფი – იგივე ასაკის 230 პრაქტიკულად ჯანმრთელმა გოგონამ. გამოყენებულია კვლევის ზოგადი კლინიკური, ულტრაბგერითი, ლაბორატორიული, ანთროპომეტრიული, სომატოტიპოლოგიური და სტატისტიკური მეთოდები. მიღებული შედეგები გაანალიზებულია პროგრამით "STATISTICA 5.5", შედეგების არაპარამეტრული შეფასების მეთოდების გამოყენებით.

კვლევის შედეგების მიხედვით გამოვლინდა, რომ 14-15 წლის გოგონებისათვის საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენის პროგნოზირებისათვის პათოგნომურ მაჩვენებლებს წარმოადგენენ: სხეულის მასის ცხომოვანი კომპონენტის სიდიდე მატეიკოს მიხედვით, გულმკერდის ქვედა განივი ზომა, გულმკერდის გარშემოწერილობა მოსვენების მდგომარეობაში და მაქსიმალური ამოსუნთქვის დროს, წინამხრის დისტალური ეპიფიზის სიგანე, სომატოტიპის ექტომორფული კომპონენტის სიდიდე ხიტ-კარტერის მიხედვით, ბარდაყის ძელის დისტალური ეპიფიზის სიგანე და გარეთა კონიუგატა. 16-18 წლის გოგონებისათვის აქტუალური აღმოჩნდა: გულმკერდის ქვედა განივი ზომა, სხეულის მასის ცხომოვანი კომპონენტის სიდიდე მატეიკოს მიხედვით, გულმკერდის გარშემოწერილობა მაქსიმალური ამოსუნთქვის დროს, კან-ცხიმოვანი ნაკეცის სისქე ბეჭზე, გულმკერდზე, მუცელსა და გვერდზე და ბარდაყის ძელის დისტალური ეპიფიზის სიგანე.

ავტორების მიერ დახასიათებულია საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენების განვითარების კანონზომიერებები 14-15 და 16-18 წლის გოგონებში.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КАК ЗАЛОГ УСПЕШНОГО ФОРМИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА

¹Дынник В.А., ²Дынник А.А., ¹Гавенко А.А., ¹Верхошанова О.Г.

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины»;

²Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины

Здоровье является значимым компонентом человеческого благополучия и счастья, одним из неотъемлемых прав человека, условием успешного социального и экономического развития любой страны. Особую обеспокоенность вызывает здоровье детей, ибо здоровье нации и всего общества в целом связаны со здоровьем человека XXI века. Однако физическое состояние детей свидетельствует о том, что здоровье подрастающего поколения не соответствует ни потребностям, ни возможностям современного общества: низкие показатели рождаемости, которые за последние 25 лет снизились в 1,3 раза, высокая младенческая и детская смертность, уменьшение удельного веса девочек, как среди всего женского населения, так и женщин репродуктивного возраста (в 1,5 раз), продолжающийся рост гинекологической патологии [2,4,12]. Репродуктивная система – единственная, которая активно функционирует не с внутри-утробного периода (как сердечно-сосудистая система) или с рождения ребенка (как система органов дыхания), а по достижении определенных физических и психических параметров развития девочки. Наиболее уязвимым является период пубертата. В зависимости от того насколько здоровой девочка вступает в пубертат, насколько правильно он протекает, зависит формирование как репродуктивного потенциала, так и фертильности в будущем. Особое значение в этой связи приобретает изучение показателей физического развития девушек. На основании изучения особенностей физического развития можно судить о соответствии морфометрических показателей возрасту и своевременно выявить нарушения, способствующие формированию расстройств репродуктивного потенциала [3,13]. Уровень физического развития существенно влияет на течение всех функций организма, в том числе и на формирование наиболее значимой в женском организме - репродуктивной. Подростковый возраст является одним из самых сложных этапов жизни. Именно в этот период происходят наиболее выраженные изменения в физическом и половом развитии, а завершается он достижением дефинитивных параметров физического и полового созревания. Физическое развитие ребенка имеет высокие достоверные связи с наличием у него как донозологических, так и хронических нарушений [1,7]. Наиболее часто возникновение отклонений в физическом развитии связано с наличием: функциональных и хронических заболеваний эндокринной системы, заболеваний органов кровообращения, функциональных нарушений и хронических заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани [6,8]. Чем значительнее нарушения в физическом развитии ребенка, тем больше вероятность наличия заболевания, в первую очередь, это касается роста, который является отражением системного процесса развития, и массы тела, представляющей интегральную оценку обмена веществ и энергетических процессов в организме [5,10].

Целью исследования явилось определение особенностей физического и полового развития пациенток с нарушениями менструального цикла при мониторинговании за последние 20 лет.

Материал и методы. Оценка физического развития девушек-подростков проводилась на основании изучения показателей роста, массы тела, объема талии, вычислялись антропометрические индексы ИМТ и От/Рост (ТКР). Половое развитие оценивалось по соответствующим стадиям развития молочных желез (mammas – Ma), волосяного покрова на лобке (pubis – P), в подмышечной впадине (axillaris – Ax), предложенной J. Tanner [23]. Сроки наступления первых менструаций (возраст менархе) и характер менструальной функции устанавливали методом опроса. Проведено обследование 1474 девочек среднеобразовательных школ г. Харькова в возрасте от 10 до 18 лет. Сравнивались данные, полученные при обследовании 497 пациенток с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода (АМК ПП) и 677 - с гипоменструальным синдромом (ГМС), находящихся на лечении в гинекологическом отделении ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» за 1997-2002 гг. и 2010-2016 гг. Трактовка полученных результатов антропометрии проводилась с использованием возрастных центильных таблиц [9].

Проведенное исследование не подвергает опасности благополучие субъектов исследования и получило одобрение комитета по биоэтике ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (протокол биоэтики №4 от 6.04.2020 г.).

Результаты и обсуждение. Использование метода сигмальных отклонений при анализе показателей роста, полученных в результате обследования 1474 девочек, проживающих в г. Харькове, позволило выявить, что значительные отклонения параметров роста (более ± 2 SDS) зарегистрированы у 65 (5,5%) из них. В результате аналогичного анализа у больных с нарушениями менструальной функции установлено, что нарушения роста у них регистрировались значительно чаще. У пациенток с АМК ПП изменения со стороны роста зарегистрированы у 7,4% ($p < 0,06$), при ГМС – у 9,4% ($p < 0,0001$).

Показатель роста является одним из основных при выборе метода терапии преждевременного полового созревания (ППР) у девочек. В консенсусе Европейского общества детских эндокринологов совместно с Североамериканским обществом детских эндокринологов о применении аналогов гонадотропин-рилизинг гормона у детей с ППП обязательным условием являются ускоренные темпы роста (более 2 SDS) и прогрессирование полового созревания за последние 6 месяцев [18].

Для более полной характеристики физического развития используют его интегральную оценку – гармоничность.

Мониторинг физического развития больных с нарушениями менструальной функции показал его значительное ухудшение за последние годы. У современных девочек с патологией менструального цикла дисгармоничность физического развития зарегистрирована практически у каждой второй (рис. 1).

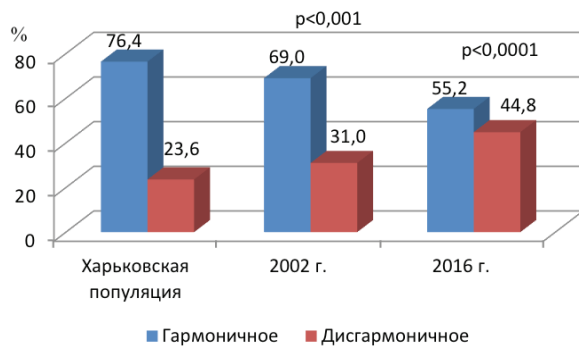


Рис. 1. Динамика показателей физического развития девочек с нарушениями менструального цикла

В настоящее время с целью адекватной оценки массы тела используют коэффициент ИМТ, который тесно коррелирует с общим содержанием жира в организме и вычисляется по формуле $ИМТ = m/h^2$.

Сравнение с данными школьниц Харьковской популяции выявило, что нормативные показатели ИМТ у девочек с нарушениями менструальной функции регистрируются достоверно реже, а избыточная масса тела и ожирение - значительно чаще (рис. 2).

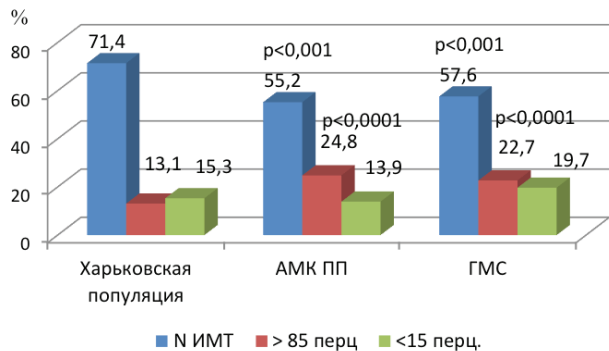


Рис. 2. Удельный вес больных с различным ИМТ

Физиологические параметры отмечались значительно реже во все возрастные периоды. Недостаточная масса тела только в возрасте 15-16 лет, а избыточная и ожирение отмечались в 2-3,5 раза чаще в зависимости от возраста (рис. 3-5).

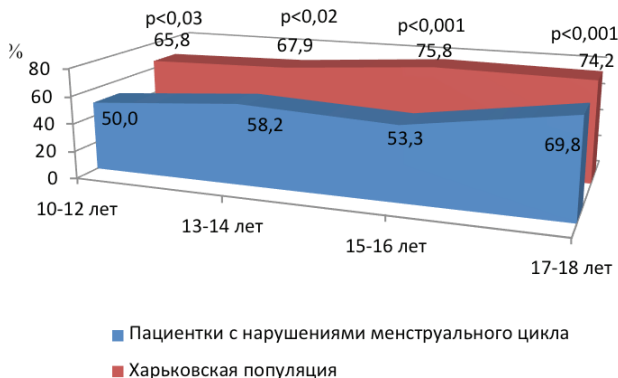


Рис. 3. Удельный вес девочек с нормативными показателями ИМТ

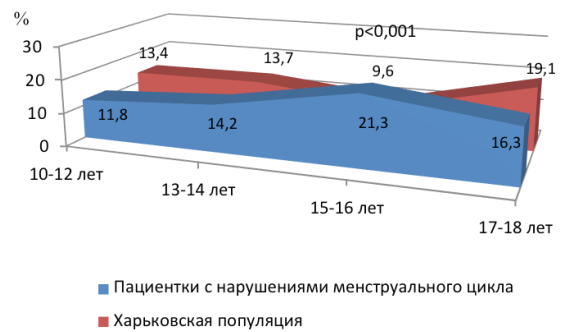


Рис. 4. Удельный вес девочек с недостаточной массой тела

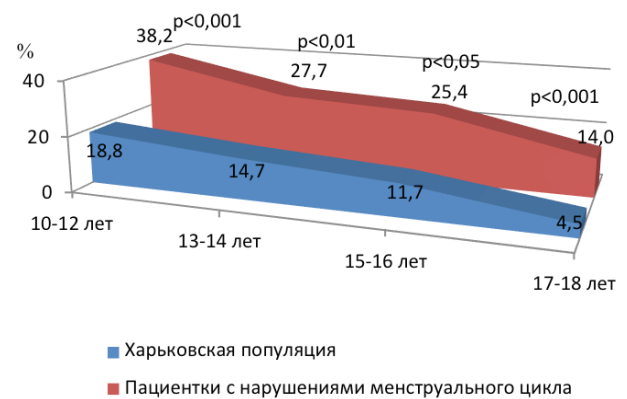


Рис. 5. Удельный вес девочек с избыточной массой тела и ожирением

Хорошо известно, что избыточная масса тела и особенно ожирение ассоциированы с формированием метаболического синдрома и рассматриваются в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин репродуктивного возраста и отрицательно влияют на репродуктивный потенциал девочек-подростков [19]. Ожирение сопряжено с высоким риском нарушений менструальной функции, развитием бесплодия, патологических изменений в яичниках и эндометрии. Многие хронические болезни взрослых - это пролонгированная патология подростков.

Менее изучено влияние дефицита массы тела на репродуктивный потенциал. Большинство современных подростков неадекватно оценивают свой вес и принимают различные меры по его снижению, что угрожает формированием дефицита массы тела (ДМТ) и даже развитием анорексии. Между тем, ДМТ ассоциируется с развитием целого ряда акушерских осложнений и гинекологических заболеваний, в том числе расстройств менструации. При дефиците массы тела происходит замедление темпов становления менструального цикла, что и предопределяет высокую частоту его нарушений, которые зарегистрированы у каждой второй, а у каждой четвертой носили постоянный характер [11,14].

Проведенное исследование показало, что значительно чаще дефицит массы тела регистрировался у пациенток с вторичной аменореей (25,7% против 13,9% при АМК и 13,6% при олигоменорее, $p_{1,2} < 0,0001$).

Помимо определения ИМТ, изменения показателей которого в основном являются маркером различных на-

рушений эндокринной системы, используется также соотношение объема талии к росту [17,20]. Это простой, неинвазивный практический инструмент, учитывающий именно верхнее накопление жира, которое коррелирует с висцеральным жиром, являющимся более опасным для здоровья. Он получил название Ashwell Shape Chart и использование этих диаграмм продемонстрировало лучшие результаты для прогнозирования диабета, артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [16].

В Британии проведены исследования по мониторингу индекса ТКР и установлено, что за последние 10 лет у девочек и 20 лет у мальчиков — это соотношение значительно увеличилось, что вызывает определенное беспокойство и подтверждает данные об увеличении детей с избыточной массой тела в современном социуме. На основе анализа данных литературы сделан вывод, что индекс ТКР является более надежным и точным скринингом прогнозирования кардиометаболических осложнений. Появилось такое выражение «удерживайте окружность своей талии менее половины роста» [15].

Сравнительный анализ коэффициентов ИМТ и ТКР показал, что использование индекса ТКР приводит к уменьшению количества девочек с физиологическими антропометрическими параметрами и увеличению с дефицитом массы тела. При повышенном ИМТ коэффициент ТКР у большей части девочек оставался в пределах возрастных изменений, что может расцениваться как низкий риск формирования кардиометаболических осложнений. Данные литературы свидетельствуют, что антропометрический индекс ТКР является наиболее простым и точным в определении «риска для здоровья на раннем этапе» [15].

Физическое развитие ребенка и половое созревание – это два взаимосвязанных процесса, которые дополняют друг друга. Анализ полового развития выявил, что его опережение встречается практически у каждой 2-3 пациентки 10-13 лет с АМК ПП, что в 2 раза превышает популяционные данные. При гипоменструальном синдроме опережающие темпы и сроки полового созревания регистрируются так же как в популяции. Причем опережение полового развития 10-15 лет тому назад регистрировалось практически с одинаковой частотой при физиологических параметрах веса и его избытке, следует отметить, что избыточная масса тела и ожирение встречались тогда не более чем у 10% больных. В настоящее время опережение полового развития ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением, и такие состояния встречаются почти у 30% больных (рис. 6).

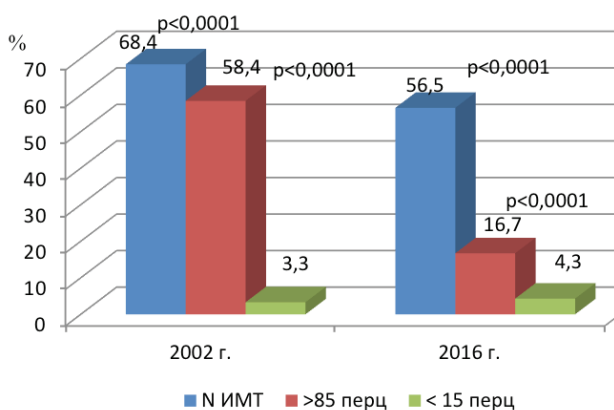


Рис. 6. Удельный вес больных 10-13 лет с опережением полового развития и различным ИМТ

Ретардация полового развития в популяции за последние 15 лет не претерпела существенных изменений. При АМК ПП еще 15 лет назад она регистрировалась значительно чаще, чем в популяции (6,6% против 1,5%, соответственно, $p < 0,0001$), у современных пациенток отставание полового развития практически не отличается от популяционных показателей. При гипоменструальном синдроме прослеживается нарастание удельного веса девочек с отставанием полового развития. У современных больных ретардация полового развития регистрируется более чем в 8 раз чаще, чем в популяции ($p < 0,0001$).

Дискретным признаком, позволяющим четко указать период включения овариальной функции, служит менархе. Средний возраст наступления первой менструации за последние годы не претерпел существенных изменений и не имеет значимых различий с Харьковской популяцией при АМК ПП, однако значительно выше у больных с гипоменструальным синдромом. В качестве прогностического критерия наступления менархе специалистами наиболее часто рассматриваются антропометрические данные - ИМТ, масса тела и рост [22,23]. Анализ сроков появления менархе в зависимости от ИМТ позволил выяснить, что у пациенток с нарушениями менструальной функции и избыточной массой тела средний возраст менархе достоверно меньше чем при нормативных росто-весовых показателях и дефиците массы тела. Значимых различий в зависимости от вида патологии (гипер- или гипоменструальный синдром) не выявлено.

Удельный вес пациенток с ранним менархе (появление первой менструации до 11 лет) был значительно выше при АМК ПП и не превышал популяционных значений при гипоменструальном синдроме. Позднее менархе (после 15 лет) регистрировалось достоверно чаще среди пациенток с расстройствами менструальной функции, причем при гипоменструальном синдроме оно встречалось почти в 8 раз чаще, чем в популяции ($p < 0,001$). Следует отметить, что именно у больных с избыточной массой тела и ожирением раннее менархе встречалось от 2,6 (при ГМС) до 3,8 раз (при АМК ПП) чаще, чем при нормативных значениях ИМТ. Позднее менархе в 3,5 раза чаще регистрировалось при дефиците массы тела, что подтверждает общеизвестное положение о существовании тесной связи между физическим и половым развитием.

Приведенные данные подтверждают постулат о связи физического, полового развития и формировании гинекологической патологии. А изменения росто-весовых показателей являются ранним сигналом тревоги для девочки и врача, и могут служить скринингом для выделения этих подростков в группу высокого риска по формированию нарушений менструального цикла.

Таким образом, физическое развитие девочек можно рассматривать как «маркер» состояния их здоровья, индикатор прогноза становления репродуктивного потенциала и фертильности в будущем. Любые отклонения от нормы в физическом развитии свидетельствуют об относительном неблагополучии в состоянии здоровья и требуют систематического наблюдения в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасименко С.Ю., Жигульова Е.О. Визначення рівня фізичного розвитку і соматичного здоров'я школярів. Вісник

Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка. 2016; 9: 98-107.

2. Дынный В.А. Здоровье девочек, пострадавших вследствие вооруженного конфликта. Здоровье ребенка. 2017;12 (8): 877-882.
3. Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Платонова А.Г. Физическое развитие детей Украины и России в начале XXI столетия. Киев: Генеза, 2013; 128 с.
4. Маисеенко Д.А., Царюк Е.П., Семенова Ю.Е. Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков, находящихся на лечении в детских соматических отделениях при многопрофильной больнице. РМЖ. Мать и дитя. 2015; 23 (20): 1217-1218.
5. Макарова Л.В., Параничева Т.М., Лукьянец Г.Н., Лезжова Г.Н., Тюрина Е.В., Орлов К.В. Состояние здоровья и физическое развитие детей 12-13 лет. Новые исследования. 2015; 3 (44): 43-57.
6. Мирская Н.Б. Факторы риска, негативно влияющие на формирование костномышечной системы детей и подростков в современных условиях. Гигиена и санитария. 2013; 9 (21): 65-71.
7. Няньковский С.Л., Яцула М.С., Сенкевич Е.М., Пасичнюк И.П. Медико-социальные особенности состояния здоровья школьников в Украине. Georgian Medical News. 2014; 5 (230): 60-65.
8. Поворознок В.В., Подлианова Е.И. К вопросу о синдроме гипермобильности суставов. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012; 5: 28-32.
9. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія». під ред. Н.Б. Зелинської; МОЗ України. Київ, 2006; 94 с.
10. Руденко Н.Н., Мельникова И.Ю. Влияние физического развития на формирование соматической патологии (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последилового образования. 2009; 1 (2): 94-103.
11. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Карцева Т.В. Состояние репродуктивного здоровья девочек-подростков с дефицитом массы тела. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011; 9 (2): 44-47.
12. Статистика населения України. Available from: https://index.minfin.com.ua/reference/people/http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile_c.asp
13. Хомич М.М., Юрьев В.В., Леонова И.А. Здоровье ребенка-критерии оценки Знание пропедевтики - основа клинического мышления: сб. научн. трудов. 2015; с. 85-100.
14. Шарайкина Е.Ю., Медведева Н.Н., Шарайкина Е.П., Дудина Г.Б. Дефицит массы тела девушек: проблемы репродуктивного здоровья. Сибирское медицинское обозрение. 2016; 1: 26-32.
15. Ashwell M., Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of 'early health risk': simpler and more predictive than using a 'matrix' based on BMI and waist circumference. BMJ Open. 2016; 6: 010159.
16. Ashwell M., Gunn P., Gibson S. Waist-to- height ratio waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Obesity review. 2012; 13: 275-286.
17. Vascopoulou F., Efthymiou V., Landis G., Rentoumis A. and Chrousos G.P. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. BMC Pediatrics. 2015; 15 (1): 1-9.
18. Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A., Ghizzoni L., Palmert M.R. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releas-

ing Hormone Analogs in Children. Espe-Lwpes GnRh Analogs Consensus Conference Group. Pediatrics. 2009; 123(4):752-762

19. Elizondo-Montemayor L., Hernández-Escobar C., Lara-Torre E., Nieblas B., Gomer-Carmona M. Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2017; 30 (2): 156-168.
20. Kuriyan R., Thomas T., Lokesh D.P., Sheth N.R., Mahendra A., Joy R., Sumithra S., Bhat S., Kurpad A.V. Waist Circumference and Waist for Height Percentiles in Urban South Indian Children Aged 3-16 Years. Indian Pediatrics. 2011; 48: 765-771.
21. Mohammad Hozoori, Fariba Moradi, Zoha Hosseini-zade, Masoomeh Kazemian, Shahram Arsang-jang. Age at Menarche and its Relationship to Anthropometric Indices in Adolescent Girls. International J Pediatrics. 2017; 5 (7): 5255-5262.
22. Rębacz-Marion E. Dependence Between Age at Menarche, Body Composition and Selected Somatic Indices. Collegium antropologicum. 2015; 39 (3): 647-652.
23. Tanner J.M., Davies P.S.W. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. The Journal of Pediatrics. 1985; 107 (3): 317-329.

SUMMARY

PHYSICAL DEVELOPMENT AS A KEY TO THE SUCCESS OF THE FORMATION OF REPRODUCTIVE POTENTIAL

¹Dynnik V., ²Dynnik O., ¹Havenko H., ¹Verhoshanova O.

¹SI "Institute for Children and Adolescent Health Care of NAMS of Ukraine"; ²Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim of this study was to analyze the characteristics of physical and sexual development of patients with menstrual irregularities while monitoring over the past 20 years.

Physical and sexual development of 497 patients with abnormal uterine bleeding (AMC PP) and 677 with hypomenstrual syndrome (HMS) aged 10 to 18 years were evaluated who were treated in the period 1997-2002 and 2010-2016. The data were compared with the results of epidemiological studies of a population of schoolgirls in Kharkov region.

Monitoring of physical development of patients with menstrual dysfunction showed a significant deterioration in recent years. In modern girls with menstrual pathology, disharmony of physical development was recorded in almost every second, which is significantly more often than in the population and in relation to patients examined 15-20 years ago ($p < 0.001-0.0001$).

Deviations in sexual development were recorded in more than half of patients with menstrual dysfunction. Moreover, its advance was much more often recorded in case of abnormal uterine bleeding at puberty, and lag in hypomenstrual syndrome. Earlier menarche was more characteristic for abnormal uterine bleeding at puberty and later one - at hypomenstrual syndrome.

Physical development of girls can be considered as a "marker" of their health status, an indicator of forecast for the formation of reproductive potential and fertility in the future.

Keywords: menstrual dysfunction, physical, sexual development, teenage girls.

РЕЗЮМЕ

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ КАК ЗАЛОГ УСПЕШНОГО ФОРМИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА

¹Дынник В.А., ²Дынник А.А., ¹Гавенко А.А.,
¹Верхошанова О.Г.

¹ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины»; ²Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины

Цель исследования - определение особенностей физического и полового развития пациенток с нарушениями менструального цикла при мониторинговании.

Оценивалось физическое и половое развитие 497 пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК ПП) и 677 - с гипоменструальным синдромом (ГМС), в возрасте 10-18 лет, находящихся на лечении в период 1997-2002 гг. и 2010-2016 гг. Данные сравнивались с результатами эпидемиологических исследований популяции школьниц Харьковского региона.

Мониторинг физического развития больных с нарушениями менструальной функции (НМФ) показал значительное его ухудшение за последние годы. У современных девочек с НМФ дисгармоничность физического развития регистрировалась практически у каждой второй, что достоверно чаще, чем в популяции и по отношению к пациенткам, обследованным 15-20 лет назад ($p < 0,001-0,0001$).

Отклонения в половом развитии регистрировались более чем у половины пациенток с НМФ. Причем его опережение значительно чаще регистрировалось при АМК ПП, а отставание - при гипоменструальном синдроме. Для АМК ПП более характерным было раннее менархе, при ГМС - позднее.

Физическое развитие девочек можно рассматривать как «маркер» состояния их здоровья, индикатор прогноза становления репродуктивного потенциала и фертильности в будущем.

რეზიუმე

ფიზიკური განვითარება, როგორც რეპროდუქციული პოტენციალის ფორმირების წარმატების წინაპირობა

¹ვ.დინიკი, ²ა.დინიკი, ¹ა.გავენკო, ¹ო.ვერხოშანოვა

¹უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ბავშვთა და მოზარდთა ჯანმრთელობის დაცვის ინსტიტუტი; ²ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მენსტრუალური ციკლის დარღვევების მქონე პაციენტების ფიზიკური და სქესობრივი მომწიფების თავისებურებების განსაზღვრა. შეფასებულია საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენების მქონე 497 პაციენტის (მკურნალობის პერიოდი – 1997-2002 წწ.) და ჰიპომენსტრუალური სინდრომის მქონე 10-18 წლის ასაკის 677 პაციენტის (მკურნალობის პერიოდი – 2010-2016 წწ.) ფიზიკური და სქესობრივი განვითარება. მონაცემები შედარდა ხარკოვის რეგიონის სკოლის მოსწავლე გოგონათა პოპულაციის ეპიდემიოლოგიური კვლევის შედეგებს.

მენსტრუალური ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტების ფიზიკური განვითარების მონიტორინგით გამოვლინდა მისი მნიშვნელოვანი გაუარესება ბოლო წლების განმავლობაში. ფიზიკური განვითარების დისპარმონიულობა აღენიშნებოდა მენსტრუალური ფუნქციის დარღვევების მქონე ყოველ მეორე გოგონას, რაც სარწმუნოდ უფრო ხშირია, ვიდრე პოპულაციაში და ვიდრე 15-20 წლის წინ გამოკვლეულ პაციენტებში ($p < 0,001-0,0001$). გადახრები სქესობრივ განვითარებაში დარეგისტრირდა მენსტრუალური ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტების ნახევარზე მეტში; ამასთან, მისი ნაადრეობა უფრო ხშირი იყო საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენების მქონე პაციენტებში, ხოლო ჩამორჩენა – ჰიპომენსტრუალური სინდრომის დროს. საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენების მქონე პაციენტებისათვის უფრო დამახასიათებელია ადრეული მენარხე, ჰიპომენსტრუალური სინდრომისთვის კი – გვიანი. გოგონების ფიზიკური განვითარება შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც მათი ჯანმრთელობის «მარკერი» და ინდიკატორი რეპროდუქციული პოტენციალის ჩამოყალიბების და ფერტილობის პროგნოზისათვის მომავალში.

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ENT MYCOSIS (REVIEW)

Bezshapochnyy S., Podovzhnii O., Polianska V., Zachepylo S., Fedorchenko V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

The problem of increasing the number of patients with opportunistic mycotic diseases of various localizations, ENT organs in particular, has become acute in recent decades. According to Kunelskaya V.Ya. (2019) the share of fungal lesions of the ear and upper respiratory tract (URT) in the structure of chronic inflammation of these biotopes is currently 22.1%. Among them, the share of pharyngomycoses is 50%, otomycoses – 36%, laryngomycoses – 7%, fungal lesions of the nose and nasal cavities – 7% [13,14].

The increase in mycoses is due to the increase in the number and influence of exogenous and endogenous risk factors for their development, which lead to the suppression of the mechanisms of specific and nonspecific antifungal protection of the macroorganism. Decreased activity of the colonization resistance components of the ENT organs leads to the pathogenic potential realization in the main mycoses pathogens of the upper respiratory tract and ear. The dominant pathogens in the development of fungal lesions of the ENT organs are: opportunistic fungi of

the genera *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* and yeast-like fungi of the genus *Candida*, which are characterized by low levels of pathogenicity. In addition, they are part of the indigenous microflora of the macroorganism. Mycelial micromycetes are widespread in nature, but only under certain conditions can acquire pathogenic properties and cause damage to human organs and systems. The increase in the frequency and significance of opportunistic fungal diseases of the ENT organs is primarily associated with an increase in the number of immunocompromised patients. This is facilitated by long-term use of drugs (antibiotics, steroid hormones, cytostatics, etc.), which leads to a decrease in the immune resources of the macroorganism, as well as an increase in the number of diseases resulting in secondary immune deficiency (endocrinopathy, cancer, AIDS, gastrointestinal tract pathology, dysbiosis, etc.) In addition, the increase in the percentage of patients with opportunistic mycoses is associated with the widespread introduction of invasive methods of diagnosis and treatment [4,11,13,24,26,28,34,39].

The diagnostic problem of opportunistic fungal infections in otorhinolaryngology is becoming increasingly important and has some difficulties, as their clinical manifestations and signs don't have absolutely specific features, especially in immunocompromised patients [13,14]. The presence of the main pathogens of mycoses of the ENT organs in the test material taken from the patient may not always be grounds for diagnosis, because these microorganisms are components of autochthonous and allochthonous normoflora and can contaminate the mucous membranes of the upper airways and skin of the external acoustic meatus [18,22]. Under these conditions, the quantitative determination of the pathogen is considered as one of the diagnostic criteria. Thus, for fungi of the genus *Candida* the main diagnostic criteria are the presence of cells in micropreparations that are actively vegetating or their filamentous forms – true mycelium or pseudomycelium, as well as the number of isolated pathogens not less than 10^4 colony-forming units (CFU) / ml. For mycelial fungi (genera *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*) the main diagnostic criterion is the presence of the pathogen in cultural, cytological and histological studies [10,15,18].

An important feature of inflammatory diseases of the upper respiratory tract and ear is the growing number of lesions caused by several pathogens that cause the development of mixed infections. Mixed infection is a fundamentally new form of infection, which does not involve the summation of different monoinfections, but is determined depending on the numerical ratio of pathogenic and opportunistic microorganisms, their interaction and activation of some against others. Mixed infection is characterized as a complex process of interaction between two or more pathogens and the human body. Complex interactions of associate microbes can lead to changes in their biological properties. Thus, the products of life that synthesize microorganisms of one species can stimulate the growth and reproduction of microorganisms of other species – members of the microbial community, thereby demonstrating the synergistic nature of the interaction. In addition to mutual reinforcement, the interaction of microorganisms may be accompanied by the opposite phenomenon – mutual inhibition (antagonism) of growth and reproduction. Complex processes of interaction between members of microbial communities depend on the conditions of existence of pathogens, the characteristics of the habitat and may remain constant or change under certain circumstances. Associates are able to change not only the biological properties of each other, but also their impact on the macroorganism due to its additional sensibilities, increased virulence of the pathogen and the forma-

tion of new factors that complicate the course of the disease. The formation of such microbial communities can cause a long course of inflammation [1,9,15,16].

In the structure of mixed infections of the ENT organs, a significant role belongs to fungal-bacterial associations, which according to various authors, are confirmed microbiologically in 26-70% of cases, depending on the habitat and the nature of the inflammatory process. [6,16,19,21,25]. More often, associate bacteria are identified by *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* [21,25]. The frequency of fungal-fungal associations is from 4 to 6% [19,25].

Due to the fact that clinical manifestations and signs of fungal lesions and mixed infections of ENT organs are not absolutely specific, their diagnosis is based on a set of clinical and laboratory examinations, which include patient complaints, anamnesis, objective examination, additional research methods and results of microscopic, mycological, serological, molecular genetic and histological methods [12,29].

Material for the study of ear and upper respiratory tract mycoses may be pathological secretions from the surface of the mucous membrane of the pharynx, nasal cavity, larynx, pathological discharge from the ear (crusts, scales on the walls and lumen of the external acoustic meatus and postoperative cavity), and pathological contents of the nasal cavities. The material is collected with a sterile swab, then placed in a test tube with sterile Sabouraud transport medium. Pathological material taken from the patient must be delivered to the laboratory as soon as possible. Delayed transportation can lead to the death of pathogens sensitive to environmental conditions, changes in the number of these microorganisms or contamination with secondary microflora [10,22,29].

Laboratory diagnosis to determine the etiology of the disease should begin with a microscopic method, which is based on the study of morphological features of micromycetes in the test material using different types of microscopy. To determine the structural elements of fungi, pathological material is studied in native (unpainted) and in stained preparations. At microscopic research of native preparations, it is necessary to carry out their preliminary enlightenment in a solution of 10% KOH or NaOH. In the preparation of stained preparations, the dried smear is fixed with a mixture of Nikiforov or Carnoua, 5% solution of chromic acid and others. The fixed smear is painted over by various methods: Gram-Welch, Romanovsky-Giemsa, McManus, Araviysky, Ziehl-Neelsen, calcofluor white, etc. [10, 14]. Insufficient informativeness of the microscopic method, which may be caused by low sensitivity and inability to identify the pathogen due to changes in the characteristic morphology of the pathogen under the influence of environmental factors and antimicrobials agents, necessitates the use of the mycological method.

The purpose of the mycological method of diagnosis is to isolate a pure culture of the pathogen and its identification. To solve these problems, it is initially conducted the microscopy of pathological material with subsequent seeding on nutrient media: Sabouraud agar, beer wort, meat-peptone glucose broth, Sabouraud broth, Czapek and Francis medium, wort agar, corn, rice, potato agar, chromogen CHROM agar and others. It is done to study the biological (morphological, tinctorial and cultural) properties of microorganisms, as well as to determine the sensitivity to antifungal medicines. Adding to the media of antibacterial antibiotics – gentamicin, chloramphenicol, rarely streptomycin and penicillin makes these media selective and protects primary crops from bacterial germination [10,22]. Incubation of crops is carried out in a thermostat at a temperature of 22-25 °C,

which is optimal for the growth of most species of fungi. The incubation period lasts from 1 to 4 weeks. Macroscopic study of the obtained colonies of fungi is carried out on the following grounds: evaluate the nature of the surface, margins, their shape and consistency, the color of the substrate and air part of the colonies. During the growth of the primary culture, it is necessary to conduct its microscopic examination every three days from the beginning of incubation. Microscopy of selected cultures allows to establish the genus of the pathogen by morphological features. Microscopic examination of mycelial fungi determines the structure of the mycelium: the color of the hyphae and the absence or presence of septa, the nature and frequency of their location. The results of macro- and microscopic study of the isolated pure culture are the main in the process of identification of molds. In some cases, to establish the type of pathogen (often yeast-like fungi) requires the use of special media, as well as the study of enzymatic activity of pure culture. The ability of representatives of this genus to assimilate and ferment carbohydrates is assessed (study results of auxonogram and zymogram). The results of such studies are reliable and highly informative, but their implementation takes some time, which leads to a delay in the start of rational treatment. [22,41].

The appearance of identification tablet test systems for biochemical detection of API RapID, Crystal™ in the late twentieth century has simplified and accelerated the process of identifying bacteria and fungi of the genus *Candida* [5]. API test systems consist of standard biochemical test strips (rows) and comprehensive identification databases. Each strip is made of plastic, in the holes of which are dry substrates and an indicator. The suspension of microorganisms is introduced into each well of the strip; after incubation, the results of the study are given concerning the change in color of the medium in the well [17]. When using these systems, the identification time of microorganisms is reduced to 48 hours, which gives them a significant advantage. With increasing frequency of fungal-bacterial associations, the use of these systems is appropriate and convenient.

Particular attention should be paid to determine the sensitivity of fungal pathogens to chemotherapeutic drugs, in cases of mixed infection in particular, on which the effectiveness of treatment depends. Extensive and uncontrolled use of antimicrobials leads to the formation of microorganisms resistance to these drugs. Therefore, it is advisable to introduce into clinical practice methods of rapid diagnosis of pathogens to determine the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs, as well as the search for alternative treatments that reduce the development of resistance to pathogens (probiotics, bacterial lysates, phyto-preparations, essential oils and their derivatives, etc.) [32, 33].

The main traditional methods for determining the antifungal susceptibility of fungal infections are disc-diffusion and serial dilutions. Disc-diffusion method is widely used to determine the sensitivity or resistance of the selected culture of micromycetes to antifungals of different chemical groups. The method of serial dilutions allows establishing the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum fungicidal concentration (MFC) of the antifungal agent, which are quantitative indicators of drug activity. In recent years in order to determine the sensitivity of fungal and bacterial microorganisms to antifungals and antibiotics it was used the quantitative diffusion method of E-tests (epsilometric) [17]. E-tests are strips of inert plastic on which the antimicrobial drug is applied in concentrations that vary in a gradient from minimum to maximum. On the reverse side of the strip, there is a scale of the corresponding minimum inhibitory concentrations. During the cultivation of a pure culture of

the pathogen in a Petri dish with a nutrient medium around the strip, an elliptical zone of growth retardation of microorganisms is formed, which crosses the strip in the place corresponding to the MIC. For reliability of results of research, it is recommended to use no more than two strips on one Petri dish. ATB strips, which are used to quantify the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs (antibiotics and antifungals) in a semi-liquid medium, have been widely used. The results of the study are accounted by the presence or absence of microorganisms growth in the wells. The use of ATB strips makes it possible to simultaneously establish the susceptibility of the pathogen to 25 antifungal drugs and determine the MIC of each of them in 24 hours.

Today, the solution to the problem of rapid and reliable identification of fungi and determination of their sensitivity to antifungal drugs is provided by the use of semi-automatic and automatic microbiological analyzers VITEK, VITEK2, Walk Away, etc., which are presented in modern bacteriological and mycological laboratories in Ukraine. The use of automatic microbiological analyzers increases the accuracy of classical phenotypic identification up to 80% [5,17].

Bacteriological analyzer VITEK with computer software, containing a special program, consists of two blocks – a device for filling and sealing cards, as well as an incubator and reader. The tests are performed in plastic cards. After preparing the solution from the selected culture, the turbidity of which (the number of microorganisms per unit liquid) must be assessed on a nephelometer, which is part of the device. The card is filled automatically with a vacuum to prevent contamination and uneven filling of holes, and then the card is hermetically sealed. Cards for pathogen identification contain 30 wells with lyophilized biochemical substrates and the necessary reagents. The result of the interaction of the microorganism with the reagents is recorded by the device and evaluated by a computer program. Cards for determining the sensitivity to antimicrobial drugs consist of 45 wells, which are filled with these drugs of different concentrations. The time of identification and determination of sensitivity to antimicrobial drugs does not exceed 4-6 hours. More advanced is VITEK2, in which the quantity of operations is automated [27]. The device contains up to 60 cards, each of which has 64 holes, which allows to speed up identification by using more biochemical substrates. The device uses a fluorescent indicator, and in the case of enzymatic tests – labeled substrate [17,31].

Another system of automated microbiological testing is a modern automatic microbiological analyzer Walk Away (Siemens Healthcare Diagnostics), which allows to identify microorganisms in 4 hours and determine their sensitivity to more than 50 antimicrobial drugs in 4-24 hours. The range of microorganisms that can be identified using this analyzer is more than 360 species. This analyzer uses a fluorescent detection method. Identification is based on a system of biotyping of microorganisms by more than 30 reactions simultaneously, which allows to ensure a high level of specificity and accuracy of the results.

However, despite a number of advantages listed above, there are some disadvantages of automated microorganism identification systems. Thus, their use requires mandatory pre-selection of pure culture, which lasts 18-24 hours and thus increases the duration of the study. Also, when using them, the frequency of detection of resistant strains can be reduced due to the slow growth of resistant isolates. The results of the studies in most of the analyzer data are recorded by comparing the growth of microorganisms (or its absence) in the presence of antibiotics with control, where there are only microorganisms. Therefore,

it is quite difficult to differentiate cells that die from those that multiply slowly. In addition, their widespread introduction is limited by the impossibility of identifying isolates with atypical biochemical properties and high cost of equipment and expenditures on materials.

Practical health care requires the introduction of more reliable, express and accurate methods of detection and identification of pathogens of fungal infections, which include the method of mass spectrometry [20]. This is a physical method of measuring the ratio of the mass of charged particles of matter (ions) to their charge. Instruments that implement this method are called mass spectrometers. Examples of mass spectrometers are VITEK MS, MALDI-TOF MS, MALDI Biotyper. The greatest clinical significance of mass spectrometry is achieved in the analysis of nucleic acids (DNA/RNA) and peptides (proteins). Identification of microorganisms is based on the definition of a unique set of proteins for each species of microorganisms – a kind of «fingerprint» (fingerprinting) of the microorganism, «proteomic fingerprinting» [30,35,44]. Identification is carried out mainly by ribosomal proteins, which are present in all microorganisms. The essence of the method is to convert (using laser pulses) organic matter of microorganisms into charged particles – ions. This process is called ionization. In this case, the molecules of the additional substance – the matrix (α -cyano-4-hydroxycinnamic acid) and the proteins of the microorganism under study pass into the gas phase, and the matrix molecules interact with the proteins and transfer a positive charge to them. The ions obtained as a result of ionization are transferred to the gas phase of the vacuum part of the mass spectrometer by means of an electric field. In the deep vacuum of the analyzer, the ionized proteins under the influence of an electric field move from the ionization source to the detector with accelerations inversely proportional to their atomic masses. This is how charged ions are sorted by mass (more precisely, in relation to mass to charge, m/z) and the time of their flight by a certain distance. After the ions hit the detector and subsequent digitization of the result, the mass analyzer program estimates the time of flight of particles and builds a mass spectrum – a graph on the abscissa that is the ratio m/z and on the ordinate – the number of ions registered by the detector at a particular time. The obtained mass spectrum is compared with the spectra from the database of the mass analyzer, and based on information about the masses of characteristic proteins is the identification of microorganisms. MALDI-TOF MS pathogen identification requires a mass spectrometer, an appropriate program and a database. The process of identifying one microorganism takes no more than 2 minutes. The main advantages of the MALDI-TOF MS methods are: fast and reliable identification of microorganisms, low requirements for staff qualifications, no need for special material expenditures, high sensitivity ($10^4 - 10^5$ microbial cells), possibility of identification of microorganisms of different taxonomic groups (mycelial and yeast-like fungi, gram-positive and gram-negative bacteria), high identification speed – 1 min/sample, high accuracy of species identification (exceeding 98%), reduction of the cost of each study by 12-96 times compared to phenotypic (manual and automated) methods [3,5,17,20,31,35].

Directly, the method of mass spectrometry can not be used to directly determine the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Identification of the pathogen, determination of its sensitivity to antimicrobial medicines (AMM) and their MIC is carried out with the participation of hybrid equipment, combined with a special program two separate analyzers: mass spectrometer (for identification) and automatic bacteriologi-

cal analyzer (to determine the sensitivity of microorganisms to AMM and MIC) [5,8,38].

In cases where the mycological method can only detect micromycetes, but not to establish their etiological role in the development of the inflammatory process, the application of serological reactions of immunological testing becomes relevant. Thus, immunological diagnosis of mycoses of the ENT organs in combination with microscopic, mycological and histological methods of research can confirm the fungal etiology of the disease. The reaction of the immunological method is used in two directions for the purpose of: detection of antibodies in patient's serum by means of specific diagnostic antigen; determination of pathogen antigens using standard diagnostic serum.

To determine the presence of antibodies to fungal antigens in the serum of the subjects, traditional and modern serological reactions are used: agglutination test (AT), complement fixation test (CFT), immunofluorescence assay (IFA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and others. For serological confirmation of fungal diseases, it is especially important not only to detect specific antibodies, but also to determine their quantitative dynamics during the disease. For this purpose, the serum of the subject is studied several times: the first time - at the request of the patient, the second time - after 7-10 days. Diagnostically significant in serological reactions is an increase in antibody titer in paired serums by 4 times or more [10,22].

Immunological diagnostic methods used to identify pathogen antigens are represented by latex agglutination test, indirect hemagglutination test, immunofluorescence assay, enzyme-linked immunosorbent assay, immunoelectrophoresis test, etc.

Both traditional and modern immunological reactions in mycology have their drawbacks: low sensitivity and specificity. This is due to the presence of antigens common to certain species of fungi, a decrease in the level of antibody production in certain categories of patients (immunodeficiency, diabetes, chronic diseases, etc.). To increase the informativeness of the serological method in the diagnosis of mycoses of the upper respiratory tract and ear, it is recommended to use several reactions simultaneously. Methods of immunological diagnosis are constantly being improved, which is due to the emergence of new information about the structure of fungal antigens.

New highly effective molecular genetic methods that do not require prior isolation of pure culture simplify and improve the quality of laboratory diagnosis of mycoses, including ENT organs. The most popular methods include polymerase chain reaction (PCR) and sequencing, which can be attributed to express-methods [7,42,43].

The PCR method is used to detect an infectious agent, if the nucleotide sequence of the gene or its fragment, specific only to this pathogen, is known. The principle of PCR is based on multiple copying (amplification) of the studied DNA by the enzyme DNA polymerase in vitro, which leads to the rapid accumulation of a certain DNA sequence of interest to the researcher, in sufficient quantities necessary for detection. The polymerase chain reaction occurs in three stages. The first stage – denaturation of double-stranded DNA of the pathogen – takes place at a temperature of 95 °C for 30-40 seconds, resulting in the formation of two separate DNA strands. In the second stage (renaturation) at a temperature of 50-65 °C hybridization of primers is carried out, that is the formation of double-stranded primer-matrix complexes, which initiate DNA synthesis. Primers are synthetic oligonucleotides that are complementary to DNA sequences and serve as a starting point for its replication. This stage of the reaction lasts 20-60 seconds. The final (third) stage of this reaction

- elongation - is characterized by the elongation of complementary strands of DNA with the participation of the enzyme DNA polymerase. This reaction step takes place at a temperature of 72°C for 20-40 seconds. Copied sections of DNA must be identified by electrophoresis or other methods [5,17,43]. PCR has a high diagnostic sensitivity and is performed quickly. However, the high sensitivity of this method may limit its widespread use in the diagnosis of mycoses of the ENT organs, as the presence of a minimum amount of DNA of the fungus, as a representative of microbiocenoses of mucous membranes and human skin, causes false-positive results. It is also impossible to exclude the possibility of contamination of samples during the preparation and conduct of the study. A significant disadvantage of this method is the inability to determine the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents and the level of MIC, as well as to assess the viability of the detected pathogen.

The problem of quantification of the pathogen helps to solve PCR in real time. This is quantitative real-time PCR, a laboratory method based on standard PCR used to simultaneously amplify and quantify a given DNA molecule. The main difference from typical PCR is that the amount of amplified DNA is measured in real time after each amplification cycle. Fluorescent dyes and modified oligonucleotides that fluoresce after hybridization with complementary DNA regions are used for quantification. Devices equipped with a fluorescent detector are produced for real-time PCR. The detection procedure is similar to classical PCR, but the identification of the PCR product occurs as it accumulates. Thus, the fluorescence is amplified with each new cycle [8,36,37,40,43].

Sequencing is a promising method of identifying different types of microorganisms, including new ones. Sanger F. proposed the first concept of sequencing in 1977. The method is based on determining the nucleotide sequence of DNA, known as the «chain break method». Sanger was awarded the Nobel Prize in 1980 for developing this method. Also in 1977, Maxam AM and Gilbert WA developed an alternative method called the «chemical degradation method.» The need for mass quality and rapid sequencing has stimulated the emergence of numerous modifications of these methods [8, 42]. The development and implementation of PCR, as well as the automation of the main stages of «reading» DNA has led to the development of a new generation sequencing method (NGS). Its main advantage is the ability to repeatedly «read» each DNA molecule, which significantly increases the accuracy of genetic changes identification. However, this method allows for one start of the device to collect several genomes of microorganisms in the case of isolation of their DNA from pure cultures, as well as to determine the species composition of the microbiota of a particular biotope. The sequencing process on NGS platforms consists of several stages. In the first stage, the process of preparing a «library» of DNA is performed, which includes fragmentation of DNA by enzymes or ultrasound, followed by attachment to these fragments of universal oligonucleotide adapters of known sequence and indices by PCR. Adapters are needed for further amplification of fragments. The second stage is the amplification of each DNA fragment by PCR. The DNA fragment is hybridized to one or two primers using an adapter sequence, which are immobilized on a solid surface (microsphere or glass chip) and participate in PCR. A reaction mixture containing a set of fragments for sequencing is passed through the chip. Subsequently, there is an automatic step-by-step reading of each nucleotide type and detection of results. Today, the global market presents various NGS platforms from Roche (Switzerland), Illumina (USA), Life technologies

(USA), which use different technological approaches: sequencing by synthesis, sequencing by ligation (Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection) [2, 5, 8].

Histological methods remain relevant in the diagnosis of mycoses of the ENT organs, along with high technologies for pathogen identification. With the help of histological examination of granulation tissue and removed polyps it is possible to detect the pathogen in the tissues of the macroorganism, to study the features of their structure and growth. The sections are stained with hematoxylin-eosin, according to the method of Van Gizon, Gram-Weigert, Grocott-Gomori, Gridley, Shabadash, and others. [17, 22, 23, 41]. When stained by the Gram-Weigert method, gentian violet and resorcinol-fuchsin or Orth carmine are used. Gram-positive microorganisms and fungi of the genus *Candida* are painted in dark blue. Shabadash and Gridley histological staining methods are considered more informative because they allow to detect polysaccharides of the cell wall of fungi. However, when using these methods it is necessary to consider the possibility of staining of bacterial microorganisms, because polysaccharides are a component of the cell wall of bacteria. In addition, they are contained in the cell structure of the macroorganism. In order to exclude mistaken results and to carry out differential diagnosis of fungal pathogens with cellular elements of the macroorganism and bacteria, sections stained using these methods are compared with sections stained with hematoxylin-eosin [23]. Coloring by the method of Grocott-Gomori is the impregnation of sections with silver. Fungal structures are painted in brown and black. With the help of this method, it is possible to detect mycelial fungi of the genera *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* and yeast-like fungi of the genus *Candida*.

Thus, in the diagnosis of fungal lesions of the ENT organs there is a large arsenal of methods nowadays to identify the pathogen, quantify it, determine the sensitivity of the pathogen to antimicrobial drugs and their MIC, establish the species composition of microbial associations, and decipher the genomes of new species. The introduction into clinical practice of a set of classical and modern diagnostic technologies should become the standard for the diagnosis of fungal diseases not only the upper respiratory tract and ear, but also other biotopes of the human macroorganism.

REFERENCES

1. Азнабаева ЛМ. «Микробные социумы» или жизнь микроорганизмов на слизистых оболочках. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2012;3:1-13.
2. Алексеева АЕ, Бруснигина НФ. Возможности и перспективы методов массивного параллельного секвенирования в диагностике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными заболеваниями. // Журнал МедиАль. 2014;2(12):6-28.
3. Аминова ПГ, Руднов ВА, Кармацких ОГ, Невская НН, Бельский ДВ, Иванова НА. Результаты идентификации бактерий из положительных гемокультур пациентов многопрофильного стационара с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(4):381-6.
4. Васильева НВ, Клишко НН, Цинзерлинг ВА. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010; 2(4):5-18.
5. Глушанова НА, Блинов АИ, Алексеева НБ. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов. В: Медицина в Кузбассе. 2015; Спец. вып. № 2: Клинические и диа-

- гностические особенности ведения пациентов, относящихся к контингенту особого внимания. Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Победы; 2015 апр. 27; Новокузнецк. Новокузнецк; 2015, с. 36-41.
6. Гуров АВ, Юшкина МА. Особенности микробного пейзажа и проблемы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов у больных сахарным диабетом. // Вестник оториноларингологии. 2018;83(1):59-61. DOI: 10.17116/otorino201883159-61
7. Ефимов ГЕ, Мавзютов АР, Титова ТН, Мухамадиева РР. Эпидемиологически обоснованная сравнительная оценка информативности методов лабораторной диагностики зооантропонозной трихофитии. // Клиническая лабораторная диагностика. 2015;7:58-62.
8. Кардымон ОЛ, Кудрявцева АВ. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):4-13.
9. Касихина ЕИ, Глазко ИИ, Рябчикова МД. Проблемы микст-инфекции: пути решения и особенности патогенеза. // Клиническая дерматология и венерология. 2014;4:56-60.
10. Кашкин ПН, Шеклаков НД. Руководство по медицинской микологии. Москва: Медицина; 1978. 328 с.
11. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Кунельская ВЯ, Ивойлов АЮ, Туровский АБ, Шадрин ГБ, Мачулин АИ. Отомикоз: современный взгляд на этиологию и лечение. // Вестник оториноларингологии. 2018;83(1):48-51. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201883148-51>
12. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Кунельская ВЯ, Ивойлов АЮ, Шадрин ГБ, Мачулин АИ. Грибковый наружный отит у детей: принципы диагностики и рациональной терапии. // Вестник оториноларингологии. 2020;1:60-3. DOI: 10.17116/otorino20208501160
13. Кунельская ВЯ, Шадрин ГБ, Мачулин АИ, Красникова ДИ, Андреевская ОА. Эпидемиологические аспекты микоза ЛОР-органов. Проблемы медицинской микологии. 2016;18(2)(Материалы Всерос. науч.-практ. конф. по мед. микробиологии и клинической микологии (XIX Кашкинские чтения): тез. докл.):83.
14. Кунельская ВЯ, Шадрин ГБ, Мачулин АИ, Красникова ДИ, Андреевская ОА. Общие принципы клинической и микробиологической диагностики микоза верхних дыхательных путей и уха. // Проблемы медицинской микологии. 2019;21(2) Материалы Всерос. науч.-практ. конф. по мед. микробиологии и клинической микологии (XXII Кашкинские чтения): тез. докл.):91.
15. Кунельская ВЯ, Романенко СГ, Шадрин ГБ, Красникова ДИ. Характеристика больных ларингомикозом. Проблемы медицинской микологии. 2016;18(2) (Материалы Всерос. науч.-практ. конф. по мед. микробиологии и клинической микологии (XIX Кашкинские чтения): тез. докл.):83.
16. Кунельская ВЯ, Шадрин ГБ, Мачулин АИ. Лечебно-диагностический алгоритм при грибковом поражении уха. Проблемы медицинской микологии. 2016;18(2) Материалы Всерос. науч.-практ. конф. по мед. микробиологии и клинической микологии (XIX Кашкинские чтения): тез. докл.):84.
17. Лагун ЛВ. Методы микробиологических исследований: учебно-метод. пособ. Гомель; 2016. 164 с.
18. Минухин ВВ, Замазий ТН, Коваленко НИ. Оппортунистические микозы: метод. указ. Харьков: ХНМУ; 2016.
19. Мосихин СБ, Решель ЛИ, Безбрызгов АВ, Покровская ЕМ, Баязитова ЛТ. Микрофлора слухового прохода при наружных отитах. // Практическая медицина. 2016;2(94(2)):18-23.
20. Припутневич ТВ, Мелкумян АР. Масс-спектрометрия – новое слово в клинической микробиологии. // Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(12):842-8.
21. Сміянов ВА, Івахнюк ТВ. Проблема кандидозно-бактеріальних асоціацій при захворюваннях ЛОР-органів. // Новини медицини та фармації [Інтернет]. 2007 [цитовано 2020 Лип 07];17(224). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3804>
22. Сергеев АЮ, Сергеев ЮВ. Грибковые инфекции: руководство для врачей. Москва: Бином; 2008. 480 с.
23. Хмельницький ОК, Быков ВЛ, Хмельницькая НМ. Патоморфологическая диагностика микозов, вызываемых условно-патогенными грибами: пособие для врачей. СПб.; 2000. 35.
24. Чарушин АО. Оппортунистические заболевания верхних дыхательных путей и уха у пациентов с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии. // Пермский медицинский журнал. 2015;XXXII(4):19-24.
25. Шляга ИД, Редько ДД, Ядченко ЕС. Принципы лечения микозов в оториноларингологии. // Медицинский журнал. 2014;1:49-53.
26. Шкарин ВВ, Саперкин НВ. Эпидемиология оппортунистических микозов. // Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(3):21-31.
27. Ananieva MM, Faustova MO, Basarab IO, Loban' GA. *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* in the oral microflora of patients with HIV infection. // Wiadomosci lekarskie. 2017;70(2):296-8.
28. Bezshapochny SB, Zacheplilo SV, Polyanskaya VP, Bobrova NA, Fedorchenko VI. Opportunistic mycoses of ENT organs. Part 1. // Vestnik otorinolaringologii. 2018;83(6):67-71. DOI:10.17116/otorino20188306167
29. Bezshapochny SB, Zacheplilo SV, Polyanskaya VP, Bobrova NA, Fedorchenko VI. Opportunistic fungal infections of ENT organs. Part 2. // Vestnik Otorinolaringologii. 2019;84(3):74-81. DOI: 10.17116/otorino20198403174
30. Champer J, Ito JL, Clemons KV, Stevens DA, Kalkum M. Proteomic Analysis of Pathogenic Fungi Reveals Highly Expressed Conserved Cell Wall Proteins. // Fungi. 2016;2(1):4-6. DOI: 10.3390/jof2010006
31. Engelkirk PG, Engelkirk JD. Laboratory diagnosis of infection diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 754 p.
32. Fedorchenko V, Polyanskaya V, Zacheplilo S, Bobrova N, Loban G. Comprehensive study of the antifungal effect of eugenol emulsion in polysorbate-80 on reference strain of *C. albicans* ATCC 885-653. // Georgian Medical News. 2018; 9(282):166-70.
33. Isaienکو OY, Knysh OV, Babych YM, Kompaniets AM, Osetsyky OI, Polianska VP, Zacheplilo SV. Influence of Storage of Probiotic Broth Culture Filtrates on Their Antimicrobial Activity. // Probl Cryobiol Cryomed. 2017;27(4):311-2. DOI:<https://doi.org/10.15407/cryo27.04.311>
34. Jehangir W, Tadepalli GS, Sen S, Regevik N, Sen P. Coccidioidomycosis and Blastomycosis: Endemic Mycotic Co-Infections in the HIV Patient. // Journal of Clinical Medicine Research. 2015;7(3):196-8. DOI: 10.14740/jocmr2036w
35. Lin J, Ge M, Liu T, Chang S, Lu J. A simple method for rapid microbial identification from positive monomicrobial blood culture bottles through matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. // J Microbiol Immunol Infect. 2018;51(5):659-65. DOI: 10.1016/j.jmii.2017.03.005
36. Litvintseva A, Marsden-Haug N, Hurst S, Hill H, Gade L, Driebe EM, et al. Valley fever: finding new places for an old disease: *Coccidioides immitis* found in Washington State

soil associated with recent human infection. // *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):1-3. DOI:10.1093/cid/ciu681

37. Schaller M, Korting HC, Schäfer W, Sanglard D, Hube B. Investigations on the regulation of secreted aspartyl proteases in a model of oral candidiasis in vivo. // *Mycoses*. 1998;41(2):69-73.

38. Sung JJ, Park KG, Han K, Park DJ, Park YJ. Direct Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria From Positive Blood Culture Bottles by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry and the Vitek 2 System. // *Ann Lab Med*. 2016;36:117-23. DOI: 10.3343/alm.2016.36.2.117

39. Tilavberdiev SA, Denning DW, Klimko NN. Serious fungal diseases in the Republic of Uzbekistan. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(6):925-9. DOI: 10.1007/s10096-017-2926-7

40. Torelli R, Sanguinetti M, Moody A, Pagano L, Caira M, De Carolis E, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis by a commercial real-time PCR assay for *Aspergillus* DNA in bronchoalveolar lavage fluid samples from high-risk patients compared to a galactomannan enzyme immunoassay. // *J Clin Microbiol*. 2011;49(12):4273-8. DOI: 10.1128/JCM.05026-11

41. Vennewald I, Klemm E. Otomycosis: Diagnosis and treatment. // *Clin Dermatol*. 2010;28(2):202-11.

42. Warren RL, Yang C, Vandervalk BP, Behsaz B, Lagman A, Jones SJM, et al. LINKS: Scalable, alignment-free scaffolding of draft genomes with long reads. // *Gigascience*. 2015;4:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0076-3>

43. White PL, Hibbitts SJ, Perry MD, Green J, Stirling E, Woodford L, et al. Evaluation of a commercially developed semiautomated PCR surface-enhanced raman scattering assay for diagnosis of invasive fungal disease. // *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3536-43. DOI: 10.1128/JCM.01135-14

44. Zancopé-Oliveira R, Oliveira M, Santos C, Romeo O, Almeida-Paes, Pais C, et al. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the *Sporothrix* species complex. // *Res. Microbiol*. 2015;166(2):102-10. DOI: 10.1016/j.resmic.2014.12.008

SUMMARY

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ENT ORGANS MYCOSES (REVIEW)

Bezshapochnyy S., Podovzhniy O., Polianska V., Zachepylo S., Fedorchenko V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

The review considers one of the most important problems of modern otorhinolaryngology - the diagnosis of opportunistic mycoses. Data on the species spectrum of pathogens of opportunistic mycoses of the ENT organs and their epidemiology are presented, the analysis of existing methods of laboratory diagnosis of this pathology is given. The solution to the problem of rapid and reliable identification of fungi and determination of their sensitivity to antifungals is provided by the use of semi-automatic and automatic microbiological analyzers, as well as the use of mass spectrometry. Particular attention is paid to modern molecular genetic methods, such as polymerase chain reaction, sequencing of a new generation, which in combination with classical microbiological methods, make it possible, with the highest level of reliability, to identify microorganisms by species based on decoding their genomes. It also gives the pos-

sibility to assess the sensitivity of the isolated strains to chemotherapeutic drugs using the disco-diffusion method, the method of serial dilutions, epsilometric and the use of ATB strips. The introduction into clinical practice a set of classical and modern diagnostic technologies should become the standard for the diagnosis of fungal diseases not only upper respiratory tract and ear, but also other biotopes of the macroorganism.

Key words: opportunistic mycoses, ENT organs, diagnosis of mycoses.

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МИКОЗОВ ЛОР-ОРГАНОВ (ОБЗОР)

Безшапочный С.Б., Подовжний А.Г., Полянская В.П., Зачепило С.В., Федорченко В.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

В обзоре рассматривается одна из значимых проблем современной оториноларингологии – диагностика оппортунистических микозов. Указаны данные о видовом спектре возбудителей оппортунистических микозов ЛОР-органов и их эпидемиологии, изложен анализ существующих методов лабораторной диагностики данной патологии. Решение проблемы быстрой и достоверной идентификации грибов и определение их чувствительности к антимикотикам обеспечивается применением полуавтоматических и автоматических микробиологических анализаторов, а также использованием метода масс-спектрометрии. Особое внимание уделено современным молекулярно-генетическим методам, таким как полимеразная цепная реакция, секвенирование нового поколения, которые в совокупности с классическими микробиологическими методами, дают возможность с самым высоким уровнем достоверности идентифицировать микроорганизмы до вида на основании расшифровки их геномов. Оценка чувствительности выделенных штаммов к химиотерапевтическим препаратам происходит с помощью диско-диффузионного, эпсилметрического и метода серийных разведений, а также использования АТВ стрипов. Внедрение в клиническую практику комплекса классических и современных диагностических технологий должно стать стандартом диагностики грибковых заболеваний не только верхних дыхательных путей и уха, но и других биотопов макроорганизма.

რეზიუმე

ღორ-ორგანოთა მიკოზების მიკრობიოლოგიური დიაგნოსტიკის შესაძლებლობები და პერსპექტივები (მიმოხილვა)

ს.ბეზშაპოჩნი, ა.პოდოვჟნი, ვ. პოლიანსკაია, ს.ზაჩეპილო, ვ. ფედორჩენკო

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, პოლტავა, უკრაინა

მიმოხილვაში განხილულია თანამედროვე ოტორინოლარინგოლოგიის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვა-

ნესი პრობლემა - ოპორტუნისტული მიკოზების დიაგნოსტიკა. მითითებულია ღორ-ორგანოების ოპორტუნისტული მიკოზების გამომწვევების სახეობათა სპექტრის მონაცემები და მათი ეპიდემიოლოგია, წარმოდგენილია აღნიშნული პათოლოგიის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის არსებული მეთოდების ანალიზი. სოკოების სწრაფი და სარწმუნო იდენტიფიკაციის პრობლემის გადაწყვეტა და ანტი-მიკოტიკებისადმი მათი მგრძობელობის განსაზღვრა უზრუნველყოფილია ნახევრად ავტომატური და ავტომატური მიკრობიოლოგიური ანალიზატორების გამოყენებით, აგრეთვე მას-სპექტრომეტრიის მეთოდის გამოყენებით. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა თანამედროვე მოლეკულურ-გენეტიკურ მეთოდებს: პოლიმერაზულ ჯაჭვურ რეაქციას და ახალი თაობის

სეკვენირებას, რომლებიც, კლასიკურ მიკრობიოლოგიურ მეთოდებთან ერთობლიობაში მაღალი სარწმუნოებით იძლევიან მიკროორგანიზმების სახეობის იდენტიფიცირების შესაძლებლობას, მათი გენომების გაშიფვრის საფუძველზე. გამოყოფილი შტამების ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მიმართ მგრძობელობის შეფასება შესაძლებელია დისკო-დიფუზური, სერიული განზავების, ეპსილომეტრიული მეთოდების და ATB სტრიპების გამოყენებით. კლინიკურ პრაქტიკაში კლასიკური და თანამედროვე სადიაგნოსტიკო ტექნოლოგიების კომპლექსის დანერგვა უნდა გახდეს სოკოვანი დაავადებების დიაგნოსტიკის სტანდარტი არა მხოლოდ ზედა სასუნთქი გზების და ყურის დაავადებებისათვის, არამედ მაკროორგანიზმის სხვა ბიოტოპებისაც.

EVALUATION OF THE UKRAINIAN VERSION OF SNOT-22 QUESTIONNAIRE VALIDITY FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL SEPTUM DEVIATION

Shkorbotun Y.

*State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine
"State Administrative Department, Department of Miniinvasive Surgery;
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Otolaryngology, Kiev, Ukraine*

An important criterion for assessing the condition of patients with various types of pathology and for determining the effectiveness of treatment is a change in their quality of life (QoL). One of the components of QoL is health related quality of life of a person (HRQoL). Particular attention has been recently paid to the above-mentioned criterion for assessing the treatment effectiveness. That is why there were developed several questionnaires aimed at integral assessment of the quality of a patient's life and the impact of a particular pathological process on this patient.

One of the most common pathological conditions is chronic inflammatory disease of the paranasal sinuses, which is called chronic rhinosinusitis. A special urgency of this pathology is due to the significant prevalence of chronic rhinosinusitis, which reaches 4-15% of the entire adult population [1-3]. This pathology is also characterized by a significant impact on the quality of life of patients and a significant annual cost of treatment.

The Quality of Life (QoL) structure includes a health-related quality of life index that depends on health state and may change as a result of the treatment. This index is defined as the difference between patient's expectations and experience [4]. The QoL system for assessing the quality of life of patients with various pathological conditions acquired special development more than 20 years ago. At this period there appeared specific questionnaires which took into account the symptoms of diseases.

There are many variants of questionnaires evaluating the quality of life of patients with diseases of the paranasal sinuses, but it is impossible to say with certainty that the results of the survey completely match the actual state of quality of life of a person [5]. One of the problematic issues is the assessment of the patient's quality of life using sociological tools that allow comparing the data obtained in different countries in different

languages. That happens because language peculiarities can affect the patient's understanding of the essence of the question and thus influence the results of the survey. The development of the Ukrainian version of questionnaires for assessing the quality of life in various nosology is an urgent task for modern medicine.

One of the world's most widely recognized and widely used questionnaires for assessing the impact of nasal diseases on the quality of life is SNOT-22 (sinonasal outcome test 22) [6], which is an improved version of SNOT-20. The questions in SNOT-22 are aimed at assessing the degree of nasal obstruction and detecting disorders in smell and taste function as important components of the quality of life of a person [7]. There are some studies aimed at assessing the impact of chronic and acute rhinosinusitis and endoscopic rhinosurgery on the quality of life of patients using this questionnaire [8,9]. In order to compare scientific data of domestic and foreign researchers, there is a need to develop and verify the sensitivity of the Ukrainian version of SNOT-22 using the methodology applied by other authors [10], i.e. suggest a bilateral translation (English-Ukrainian and Ukrainian-English) of the questionnaire to patients with diseases of the paranasal sinuses and compare the obtained results with already published ones.

The objective of the study was to develop the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire and to study its effectiveness while evaluating the impact of nasal diseases on quality of life of patients.

Material and methods. We developed the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire using its bilateral translation (English-Ukrainian and Ukrainian-English) by different translators. Then we identified the original (English) version of the questionnaire and the one obtained as a result of the bilateral translation [11].

Table 1. Demographics of the CRS and NSD groups patients and groups healthy controls that were enrolled in the study

Demographics	Patient group CRS (n=50)	Patient group NSD (n=50)	Control group C1 (n=30)	Control group C2 (n=30)	P
	1	2	3	4	
Male; no (%)	26 (52%)	27 (54%)	25 (50%)	26 (52%)	*
Female; no (%)	24 (48%)	23 (46%)	25 (50%)	24 (48%)	*
Age in years; mean (SD)	32.98 (12.79)	29,03 (8.87)	34.81 (10.93)	29,03 (8.87)	*

C1- control 1; C2- control 2; CRS-chronic rhinosinusitis; NSD – nasal septum deviation;
SD- standard deviation; *- $P_{1-2}>0,05$, $P_{1-3}>0,05$, $P_{1-4}>0,05$, $P_{2-3}>0,05$, $P_{2-4}>0,05$, $P_{3-4}>0,05$

The validity of the results obtained by using the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire was calculated by comparing the results obtained in the survey of patients with chronic rhinosinusitis (CRS) (50 patients) and with nasal septum deviation (NSD) with impaired nasal breathing (50 patients), and two control groups: C 1 comprising 30 people with non-sinonasal symptoms and C 2 including 30 practically healthy people, who had undergone prophylactic examination at the State Institution of Science “Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine” State Administrative Department.

Patients with chronic rhinosinusitis were interviewed twice. The first time was before endoscopic intervention (CRS 0) and the second time was 6 months after surgery (CRS 1). Using the same principle, patients with nasal septum deviation were also interviewed twice (NSD 0 and NSD 1, respectively). The data on the age and gender of participants of comparison groups are presented in Table 1.

We performed a statistical analysis of the test results to evaluate the quality of the translated version of the questionnaire and to determine the degree of reliability, validity, and sensitivity of the questionnaire. To assess the reliability of the questionnaire, Cronbach’s alpha coefficient was used. We considered the Cronbach’s α value ≥ 0.7 to be sufficient in terms of reliability of the questionnaire [12].

We also compared the test results of patients with chronic rhinosinusitis after a short period of time. Twelve patients from CRS 1 group were tested again 3 weeks after the initial filling in the questionnaire and 6 months after the intervention.

In order to determine discriminant validity of the questionnaire (the potential ability of the questionnaire to identify people with a specific trait among the general population) we compared the survey results of the control and the main groups of patients. Comparisons were made by using ANOVA and Tukey-Kramer HSD. The study of the questionnaire sensitivity was performed by Sensitivity (responsiveness) by calculating the standardized average response rate (SRM).

Results and discussion. Cronbach’s alpha coefficient was -0.876 in CRS0 group, -0.901 in CRS1 group, and -0.878 in NSD0 group, -0.886 in NSD1 group, which corresponded to the high level of coincidence in both variants of test results comparison (the values of the coefficient were almost 1.0 in both cases) which confirmed good internal consistency of data in groups. There was also a high degree of correlation between the results of the initial and postoperative testing of patients with chronic rhinosinusitis (3-week interval), (the Pearson coefficient, $r=0.87$) and in groups of patients with deviation of the nasal septum where the Pearson coefficient was $r=0.82$.

We revealed a significant difference between the indicators of patients with chronic rhinosinusitis and control group patients when we compared their questionnaire results with the help of variance analysis (based on ANOVA and Tukey-Kramer test) (Table 2).

The average results of SNOT-22 questionnaire for patients with chronic rhinosinusitis was 39.89(SD=15.3), for patients with the nasal septum deviation it was 31.23(SD=11.9). At the same time nonsinonasal patients, and control group representatives had the average SNOT-22 results 12.43(SD=4.5) and 10.34(SD=3,8), respectively. When assessing the sensitivity with the standardized average response rate, we noted a significant improvement in the quality of life of patients in the postoperative period. This testifies to the effectiveness of the Ukrainian version of the questionnaire developed to study health related QoL. Thus, SRM was 1.806 for the difference between the average total survey results of groups CRS0 and CRS1, and 1.566 for the difference between the average indicators of groups NSD0 and NSD1, respectively.

QoL is a standard part of the algorithms used to evaluate the disease severity, effectiveness of treatment, or various methods of treatment. One of the ways to evaluate treatment outcomes is to check patients’ quality of life improving. After all, this indicator has a direct relationship with a patient’s satisfaction with the therapy. It was noted that objective criteria for the patient’s condition were not often correlated with the value of the morphological results of the surgical treatment. Thus, there was no correlation between the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis and the degree of prevalence of chronic oropharyngeal process in the sinuses (assessment of tomography of patients on the Land-Makey scale) [13], as well as indicators of mucociliary activity and the severity of eosinophilia [14].

The results of conducted surveys showed that patients with chronic rhinosinusitis revealed a statistically significant improvement in quality of life 6 months after functional endoscopic intervention (according to SRM index), which is in line with the literature [6] and confirms a sufficient level of sensitivity for the Ukrainian version of SNOT-22. Thus, a significant improvement in the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis (with and without polyposis) after endoscopic surgery according to SNOT-22 questionnaire was noted by Hopkins et al. [6], the degree of proof was IIc.

In our study, the Cronbach’s α score of SNOT-22 (TS) at T0 was 0.875. This result reflects good internal consistency for the Ukrainian version of the questionnaire; which corresponds to the results of the study conducted by Shalek P. et al. (2010) (Cronbach’s $\alpha=0.91$). When comparing the results of the survey of patients with chronic rhinosinusitis 6 months after the surgical intervention (initial and 3 weeks after), Cronbach’s α ratio was 0.85 and 0.91, respectively, which confirmed the high reliability of the questionnaire in repeated studies.

To determine the ability to distinguish people with nasal diseases with the help of the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire, the results of the survey in the group with chronic rhinosinusitis were compared with the practically healthy people and patients without diseases of the nasal cavity and nasal sinuses.

Table 2. Comparative study of survey results of patients with chronic rhinosinusitis with two control groups results (ANOVA)

Question number	Tukey-Kramer HSD test (ANOVA)			P
	Patients/ Control 1 CRS/C1	Patients/ Control 2 CRS/C2	Control 1/ Control 2 C1/C2	
1	S	S	N	<0.0001
2	S	S	N	<0.0001
3	S	S	N	<0.0001
4	S	S	N	<0.0001
5	S	S	N	<0.0001
6	S	S	N	<0.0001
7	S	S	N	<0.0001
8	S	S	N	<0.0001
9	S	S	N	0.0025
10	N	S	S	0.0201
11	N	N	N	0.1987
12	S	S	N	<0.0001
13	S	S	N	<0.0001
14	S	S	S	<0.0001
15	S	S	N	0.0047
16	S	S	N	0.0012
17	S	N	N	0.0223
18	S	N	N	0.0279
19	N	N	N	0.1967
20	N	N	N	0.0765
21	N	N	N	0.5031
22	N	N	N	0.1584
TS	S	S	N	<0.0001

C1- control 1; C2- control 2; CRS-chronic rhinosinusitis; SD- standard deviation;
TS -total score; S- significant difference; N -nonsignificant difference

The means of general assessment were compared with the literature data. When using the English version of SNOT-22 questionnaire for patients with chronic rhinosinusitis (CRS) were obtained mean indicators of 43,9 (SD=20.0, n-609), and practically healthy people had 9,3 (SD=1,8 n-112) points [9]. Our research also confirmed the possibility of using the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire to distinguish CRS patients from not only practically healthy individuals but also patients with non-sinonasal pathology. It is impractical to consider SNOT-22 to be a means of diagnosing chronic rhinosinusitis, but the high effectiveness of the questionnaire should be noted to determine changes in patients' quality of life.

Conclusions. Summarizing the findings, we can conclude that the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire is an effective statistical tool that can be used to study the impact of such a pathology as chronic rhinosinusitis and the nasal septum deviation on the quality of life of patients. It also helps evaluate the effectiveness of the conducted surgical treatment and its impact on this indicator.

Compliance with Ethics Requirements: „The author declare no conflict of interest regarding the article“ „The author declare that all the procedures and experiments of this study respect the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008, as well as the national law. Informed consent was obtained from the patient included in the study. No funding for this study“.

REFERENCES

- 1.Sedaghat AR. Chronic Rhinosinusitis. American Family Physician 2017; 96(8): 500-506.
- 2.Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C., Helling P.W., Kern R., REltsma S., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 Rhinology 2020 Suppl. 29; 1–464.
- 3.Blackwell DL, Lucas JW, Clarke TC Summary health statistics for US adults: national health interview survey 2012. Vital Health Statistic 10 2014; 260: 1–161.
4. Shofany C. Quality of life among chronic disease patients. Nurse Care Open Acces J. 2017;4(2):385-394. DOI: 10.15406/ncoaj.2017.04.00103
5. Hardt J. A new questionnaire for measuring quality of life – the Stark QoL. Health Quality Life Outcomes 2015; 13: 174.
6. Dejacó D, Riedl D, Huber A, et al. The SNOT-22 factorial structure in European patients with chronic rhinosinusitis: new clinical insights. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(5):1355-1365. doi:10.1007/s00405-019-05320-z.
- 7.Hopkins C, Browne JP, Slack R et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clinical Otolaryngology and Allied Sciences 2006; 31: 390–399.
8. Mengko SK, Soemantri RD, Juniati SH Correlation Between Objective Evaluation Result of Nasal Congestion and Life Quality in Patients with Acute Rhinosinusitis. Indian Journal of Otolaryngol Head Neck Surgery 2018; 71(3): 1929-1934.

9. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of 22-item sinonasal outcome test. *Clinical Otolaryngology* 2009; 34: 447–454.
10. Schalek P, Otruba L, Hahn A. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: a validation of the Czech version of SNOT-22 questionnaire. *European Archives of Otorhinolaryngology* 2010; 267(3): 473-475.
11. Shkorbotun V.O., Shkorbotun Ya.V. Evaluation the Quality of life of patient's with cyst maxillary sinus after endoscopic sinusotomy with different approaches. *Otorhinolaryngology* 2020; 4(3): 60-66 DOI 10.37219/2528-8253-2020-4-60
12. Al-Osail AM, Al-Sheikh MH, Al-Osail EM, et al. Is Cronbach's alpha sufficient for assessing the reliability of the OSCE for an internal medicine course?. *BMC Res Notes*. 2015;8:582. doi:10.1186/s13104-015-1533-x.
13. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137: 555–561.
14. Boatsman JE, Calhoun KH, Ryan MW Relationship between rhinosinusitis symptoms and mucociliary clearance time. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2006; 134: 491–493.

SUMMARY

EVALUATION OF THE UKRAINIAN VERSION OF SNOT-22 QUESTIONNAIRE VALIDITY FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL SEPTUM DEVIATION

Shkorbotun Y.

*State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine
"State Administrative Department, Department of Miniinvasive Surgery;
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Otolaryngology, Kiev, Ukraine*

One of the world's most widely recognized and widely used questionnaires for assessing the impact of nasal diseases on the quality of life is sinonasal outcome test 22 (SNOT-22).

The objective of the study was to develop the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire and to study its effectiveness while evaluating the impact of nasal diseases on quality of life of patients.

The validity of the results obtained by using the Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire was calculated by comparing the results obtained in the survey of patients with chronic rhinosinusitis (50), and patients with nasal septum deviation (50) with impaired nasal breathing, and two control groups (30 persons each): people with non-sinonasal symptoms and practically healthy people.

The average results of SNOT-22 questionnaire for patients with chronic rhinosinusitis was 39.89 (SD=15.3), for patients with the nasal septum deviation it was 31.23 (SD=11.9). At the same time nonsinonasal patients, and control group representatives had the average SNOT-22 results 12.43(SD=4.5) and 10.34(SD=3,8), respectively.

The Ukrainian version of SNOT-22 questionnaire is an effective statistical tool that can be used to study the impact of such a pathology as chronic rhinosinusitis and the nasal septum deviation on the quality of life of patients.

Keywords: Ukrainian, SNOT-22, chronic rhinosinusitis, nasal septum deviation, quality of life, sinusitis.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВАЛИДНОСТИ УКРАИНСКОЙ ВЕРСИИ ОПРОСНИКА SNOT-22 ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ И ИСКРИВЛЕНИЕМ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

Шкорботун Я.В.

Государственное научное учреждение Государственного управления делами «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины», научный отдел малоинвазивной хирургии; Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика, кафедра отоларингологии, Киев, Украина

Одним из наиболее широко признанных и используемых в мире опросников для оценки влияния заболеваний полости носа на качество жизни является анкета SNOT-22.

Цель исследования - определение эффективности адаптированной версии опросника SNOT-22 для оценки качества жизни пациентов с заболеваниями носовой полости и околоносовых синусов.

Достоверность результатов, полученных с использованием украинской версии опросника SNOT-22, проверена путем опроса 50 пациентов с хроническим риносинуситом, 50 – с искривлением носовой перегородки, нарушением носового дыхания и двух контрольных групп: 30 - с несиноназальными симптомами и 30 практически здоровых лиц. Полученные результаты сравнились с данными литерату-

ры по результатам опроса с помощью оригинальной версии SNOT-22.

В результате опроса с применением украинской версии SNOT-22 у пациентов с хроническим риносинуситом сумма баллов составила 39,89 (СО=15,3), с искривлением носовой перегородки - 31,23 (СО=11,9), у пациентов с несиназальными симптомами и практически здоровых лиц - 12,43 (СО=4,5) и 10,34 (СО=3,8), соответственно. Подтверждена надежность, валидность и чувствительность опросника.

Таким образом, украинская версия опросника SNOT-22 является эффективным статистическим инструментом, который можно использовать для изучения влияния хронического риносинусита и искривления носовой перегородки на качество жизни пациентов.

რეზიუმე

SNOT-22 ცხოვრების ხარისხის კითხვარის უკრაინული ვერსიის ეფექტურობის შეფასება ქრონიკული რინოსინუსიტით და ცხვირის ძვირის გამრუდებით პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შესაფასებაში

ი.უ.შკორბოტუნა

პრევენციული და კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო და პრაქტიკული ცენტრი, მინინგაზიური ქირურგიის სამეცნიერო განყოფილება; პ. შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია, ოტოლარინგოლოგიის დეპარტამენტი, კიევი, უკრაინა

ცხვირის ღრუს დაავადებების ცხოვრების ხარისხზე გავლენის შესაფასებლად ერთ-ერთ ყველაზე ფართოდ აღიარებულ და გამოყენებად კითხვარს წარმოადგენს SNOT-22.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა SNOT-22 კითხვარის ადაპტირებული ვერსიის ეფექტურობის გამოვლენა ცხვირის ღრუს და პარანაზალური სინუსების დაავადებებით პაციენტების ცხოვრების ხარისხის შესაფასებაში.

SNOT-22 კითხვარის უკრაინული ვერსიის გამოყენებით მიღებული შედეგების სანდობა გადამოწმდა 50 ქრონიკული რინოსინუსიტით პაციენტის, 50 ცხვირის ძვირის გამრუდებით და ცხვირის სუნთქვის დარღვევით და ორი საკონტროლო ჯგუფის ინტერვიუებით: 30 არასინონაზალური სიმპტომებით და 30 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი. ადაპტირებული ვერსიით მიღებული შედეგები შედარებული იყო SNOT-22-ის ორიგინალის გამოყენებით მიღებულ მონაცემებთან.

SNOT-22 უკრაინული ვერსიის გამოყენებით ჩატარებული გამოკითხვის შედეგად ქრონიკული რინოსინუსიტით პაციენტებში მიღებული ქულებს ჯამმა შეადგინა 39,89 (SD=15,3), ცხვირის ძვირის გამრუდებით - 31,23 (SD=11,9), არასინონაზალური სიმპტომებით პაციენტებში და პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში - 12,43 (SD=4,5) და 10,34 (SD=3,8), შესაბამისად. დადასტურებულია კითხვარის სანდობა, ვალიდობა და მგრძობიანობა.

ამრიგად, SNOT-22 კითხვარის უკრაინული ვერსია არის ეფექტური სტატისტიკური ინსტრუმენტი, რომლის საშუალებით შეიძლება დადგინდეს ქრონიკული რინოსინუსიტის და ცხვირის ძვირის გამრუდების ზეგავლენა პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Вакалюк И.И., Вирстюк Н.Г., Вакалюк И.П.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

По данным статистики Всемирной организации здравоохранения, в Европе ежегодно регистрируют около 4 миллионов смертей в результате сердечно-сосудистой патологии, что составляет около 47,0% всех случаев смертей [1,3]. Заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в Украине составляет 34,9% среди взрослого населения и 26,7% среди лиц трудоспособного возраста [4]. Основной причиной смертности при ИБС является инфаркт миокарда (ИМ) [13]. В частности, по результатам международного реестра GRACE, шестимесячная смертность больных, перенесших ИМ, составляет 4,9-5,4%, трехлетняя - 14,3%. Согласно данным Украинского реестра STIMUL, шестимесячная смертность составляет 10,1%, двухлетняя - 10,4% [9].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), будучи наиболее распространенным хроническим заболеванием печени, охватывает широкий спектр патологий - от стеатоза к преимущественно очаговому некровоспалению, с или без центролобулярного фиброза, в конечном итоге может привести к циррозу печени и связанным с ним осложнениям [10]. Известно, что в индустриально развитых странах мира НАЖБП регистрируется у 20-35% взрослого населения [10,14]. Установлено, что НАЖБП

тесно связана с ожирением, сахарным диабетом, инсулинорезистентностью и сердечно-сосудистой патологией [22]. Более того, НАЖБП повышает риск развития сахарного диабета 2 типа в 2 раза и сердечно-сосудистых заболеваний - в 1,4-2 раза [15,23].

Среди биологических маркеров НАЖБП значимое место занимают показатели фиброза и апоптоза, которым на сегодняшний день уделяется большое внимание как новейшим неинвазивным методам диагностики НАЖБП. Особой диагностической ценностью обладают сывороточные маркеры фиброза, среди которых ведущее место занимают матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), соединительнотканый фактор роста (СТФР), альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, коллаген 4 типа и аполипопротеин А1 [19,25]. Установлено, что уровень ММП-9 ассоциируется с хроническими воспалительными аутоиммунными заболеваниями, а чрезмерная ее экспрессия отмечается при различных патологических состояниях, в основе которых лежит избыточный фиброз, билиарный фиброз, НАЖБП [16,20]. В исследовании W. Kim и соавт. уровень циркулирующего STFР четко коррелирует с концентрацией ММП-9. Известно, что STFР увеличивает продукцию ММП-9 в клетках разных

типов. С другой стороны, повышенная концентрация ММП-9, способна расщеплять латентный СТФР, приводя к его активации [17,21].

Аполипопротеин А рассматривается как независимый биохимический маркер атеросклероза. Последние исследования показали, что концентрация аполипопротеина А в крови напрямую зависит от тяжести атеросклеротических поражений коронарных, сонных и периферических артерий [8,24]. Согласно результатам исследования INTERHEART, уровень аполипопротеина А1 является наиболее достоверным и стабильным предиктором сердечно-сосудистых событий. -

С практической точки зрения, альфа-2-макроглобулин используют в качестве одного из косвенных маркеров фиброза печени. Альфа-2-макроглобулин производится в участках воспаления и печеночного фиброза различными клетками, включая гепатоциты и звездчатые клетки [24,25]. Отмечена достоверная положительная корреляция сывороточного уровня альфа-2-макроглобулина со стадией фиброза. Альфа-2-макроглобулин, в числе других биохимических маркеров, используют для неинвазивной оценки риска фиброза у пациентов с хроническими болезнями печени, как один из наиболее информативных независимых факторов, в частности в известных панелях Fibrotest, Actitest, Fibroscore [24].

Гаптоглобин является гликопротеином плазмы крови, специфически связывает гемоглобин, синтезируется в печени. Гаптоглобин относится к белкам острой фазы, повышение уровня которого в крови происходит вследствие стимуляции интерлейкина-16 клеток печени и характеризуется отрицательной ассоциацией с фиброзом печени [2,8]. Коллаген IV типа является полезным диагностическим маркером фиброза печени, поскольку рост его концентрации связан с возникновением печеночно-клеточной дисфункции. Несмотря на то, что различные типы коллагена (I, III, IV, V и VI) пропорционально увеличиваются в печени с прогрессированием фиброза, коллаген IV типа, который является составной частью базальной мембраны, особенно значим и заслуживает внимания по следующим причинам: связывает повреждения гепатоцеллюлярного матрикса и печеночно-клеточную дисфункцию, играет ведущую роль при гепатоцеллюлярной регенерации и перестройке лобулярной архитектуры, является самым ранним типом коллагена, который синтезируется гепатоцитами при повреждении печени [7].

Однако, несмотря на широкий спектр различных неинвазивных методов диагностики НАЖБП, недостаточно изученным по сей день остается вопрос совместных патогенетических механизмов развития ИБС и НАЖБП, а также вклад процессов фиброобразования в прогрессирование такой коморбидной патологии.

Цель исследования - оценить вероятность возникновения основных сердечно-сосудистых событий у больных после реваскуляризационных вмешательств с совмещенным течением стабильной ишемической болезни сердца и неалкогольного стеатогепатита по показателям фиброгенеза.

Материал и методы. Наблюдали 164 больных (средний возраст 55,6±5,4 лет), в том числе 54 больных с совмещенным течением стабильной ИБС и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), которые сформировали основную группу и 110 больными со стабильной ИБС без НАСГ, которые сформировали группу сравнения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Диагноз стабильной ИБС верифицировали по результатам электрокардиографии, коронарографии, наличию в анамнезе вмешательств по реваскуляризации миокарда в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины №152 от 02.03.2016 года «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи: стабильная ишемическая болезнь сердца» [6], приказом Министерства здравоохранения Украины №164 от 03.03.2016 года «Унифицированный клинический протокол экстренной, первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» [5], приказом Министерства здравоохранения Украины №455 от 02.07.2014 года «Унифицированный клинический протокол экстренной, первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации: острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST» [11].

Диагноз НАСГ устанавливали согласно приказу Министерства здравоохранения Украины №826 от 06.11.2014 года «Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи: неалкогольный стеатогепатит» [12], адаптированной клинической установки «Неалкогольная жировая болезнь печени» [10], Рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) [18].

Проведенное научное исследование финансировалось Министерством здравоохранения Украины за средства государственного бюджета.

Всем больным проведено общее клиническое обследование, электрокардиография, коронарография, эхокардиография, оценка функционального состояния печени и величины маркеров фиброза.

Функциональное состояние печени оценивали по активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием стандартных наборов. Величину маркеров фиброза (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, коллаген IV типа) в сыворотке крови определяли иммунотурбидометрическим методом на иммуноферментном анализаторе. Уровень ММП-9 и СТФР в сыворотке крови определяли методами иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, Франция), наборы фирмы Human Sex-depend test тесты «Elisa» (Германия).

Индекс FIB-4 (FibroIndex-4) рассчитывали по формуле: (возраст пациента [год] × уровень аспартатаминотрансферазы [Ед/л]) : уровень тромбоцитов [×10⁹/л]×√ уровень аланинаминотрансферазы [Ед/л] [18].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения - табличного процессора «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оценку достоверности различия средних величин проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. Средние величины представлены в виде (M±m), где M - среднее значение показателя, m - стандартное отклонение среднего. Результаты считали статистически достоверными при значении p<0,05. Долгосрочный прогноз у обследованных больных анализировали с помощью метода

Таблица 1. Показатели фиброза у больных после стентирования коронарных артерий в зависимости от наличия неалкогольного стеатогепатита (M±m)

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	Пациенты без НАСГ (n=110)	Пациенты с НАСГ (n=54)
Альфа-2-макроглобулин, г/л	1,57±0,07	1,56±0,06	3,38±0,03 *¶
Гаптоглобин, г/л	1,38±0,04	1,33±0,03	0,32±0,05 *¶
Аполипопротеин А1, г/л	1,69±0,08	1,65±0,07	1,16±0,03 *¶
Колаген-4, мкг/л	87,14±0,13	89,61±0,34	172,56±1,79 *¶
ММП-9, нг/мл	127,39±1,86	130,47±1,75	298,34±2,49 *¶
СТФР, нг/л	266,68±2,23	270,37±2,69	741,35±3,26 *¶
Индекс FIB-4	0,73±0,02	0,97±0,05	3,18±0,02*¶

примечание: * - достоверность различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

¶ - достоверность различия по сравнению с больными без НАСГ (p<0,05)

Каплана-Мейера, оценивая двухлетнюю кумулятивную долю выживания (%) пациентов, разницу между группами определяли по критериям Кокса (F) и Гехана-Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ значений показателей фиброза у больных после стентирования коронарных артерий выявил достоверное нарастание их величины при совместном течении стабильной ИБС и НАСГ (таблица 1). В частности, у пациентов с НАСГ уровень альфа-2-макроглобулина был выше в сравнении с показателем в контроле в 2,1 раза (p<0,05) и в 2,2 раза в сравнении с больными без НАСГ (p<0,05). Уровни гаптоглобина и аполипопротеина А1 у больных со стабильной ИБС без НАСГ были ниже в сравнении с величинами контрольной группы на 3,6% (p>0,05) и 2,4% (p>0,05), соответственно.

При наличии НАСГ у таких пациентов уровень гаптоглобина был ниже на 76,8% в сравнении с контролем (p<0,05) и на 75,9% в сравнении с показателем у больных без НАСГ (p<0,05). Уровень аполипопротеина А1 у больных со стабильной ИБС достиг своего самого низкого значения (1,16±0,03 г/л) при НАСГ (p<0,05), что было ниже на 29,6% в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05) и на 31,4% - в сравнении с контролем (p<0,05).

Величина коллагена IV типа у обследованных больных с сопутствующим НАСГ была выше в 2,0 раза относительно его уровня в контроле (p<0,05) и в 1,9 раза в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05). Прогрессирование миокардиофиброза у больных со стабильной ИБС, совмещенной с НАСГ, зависит от степени выраженности фибротичных процессов в печени и участия в этом коллагена IV типа в крови, и является наиболее прогностически неблагоприятным в условиях НАСГ.

Уровни ММП-9 и СТФР у больных со стабильной ИБС без НАСГ были выше на 2,4% (p>0,05) и 1,4% (p>0,05) в сравнении с контролем. При НАСГ их величина достигла своего наибольшего значения и была выше в 2,3 раза (p<0,05) и 2,8 раза в сравнении с показателем контрольной группы (p<0,05), в 2,2 раза (p<0,05) и 2,7 раза в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05). Доказано, что ММП-9 и СТФР играют ведущую роль в развитии не только печеночного фиброгенеза, но и в формировании миокардиального фиброза, что в совокупности способствует прогрессированию коморбидного течения стабильной ИБС и НАСГ.

Оценка фиброза по величине индекса FIB-4 установила существенное нарастание его величины при совместном течении стабильной ИБС и НАСГ. В частности, на фоне НАСГ у пациентов со стабильной ИБС значение этого

индекса было выше в 3,3 раза в сравнении с больными без НАСГ (p<0,05) и в 4,3 раза - в сравнении с контролем (p<0,05). Расчет индекса FIB-4 способствует раннему выявлению фибротических изменений печени, что, в целом, обуславливает целесообразность включения данной методики в протокол обследования больных со стабильной ИБС, совмещенной с НАСГ.

Оценен долгосрочный прогноз у больных после реваскуляризационных вмешательств с совмещенным течением стабильной ИБС в зависимости от наличия НАСГ и величины индекса FIB-4. С целью оценки значимости влияния уровня индекса FIB-4 на долгосрочный прогноз у больных, которым проведено стентирование коронарных артерий, проводили двухлетнее наблюдение, конечной точкой которого было развитие острых сердечно-сосудистых событий. Установлено, что величина индекса FIB-4 <2,0 у больных после стентирования коронарных артерий ассоциируется с более благоприятным прогнозом (таблица 2) в сравнении с такими пациентами с величиной индекса FIB-4 >2,0 (таблица 3). Более того, выявлено, что наличие сопутствующего НАСГ значительно ухудшает прогноз больных после стентирования коронарных артерий независимо от уровня индекса FIB-4.

В частности, у больных с индексом FIB-4 <2,0 кумулятивная доля выживания при возникновении повторного ИМ при наличии НАСГ была ниже на 21,5% в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05) (таблица 2). В свою очередь, кумулятивная доля выживания при ишемическом инсульте у больных без НАСГ, составляя 94,3%, на 66,9% превышала соответствующий показатель у пациентов с НАСГ (p<0,05). Кумулятивная доля выживания при повторной реваскуляризации у больных с индексом FIB-4 <2,0 и сопутствующим НАСГ была ниже на 23,7% в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05).

У больных с индексом FIB-4 ≥2,0 при сопутствующем НАСГ кумулятивная доля выживания при повторном ИМ составила 62,3%, что на 37,2% ниже соответствующего показателя у больных без НАСГ, p<0,05 (таблица 3).

Кумулятивная доля выживания вследствие ишемического инсульта была наименьшей у больных с НАСГ, составляя при этом 31,6%, что, в свою очередь, ниже на 63,8% в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05). Подобные изменения наблюдали по величине кумулятивной доли выживания при повторной реваскуляризации у больных с индексом FIB-4 ≥2,0 и сопутствующим НАСГ, в частности снижение ее уровня на 61,7% в сравнении с пациентами без НАСГ (p<0,05).

Таблица 2. Кумулятивные доли выживания у больных, которым проведено стентирование коронарных артерий в зависимости от наличия неалкогольного стеатогепатита при значении индекса FIB-4 <2,0

Категории обследованных пациентов	Кумулятивная доля выживания, %	Значение P	
		Тест Гехана-Вилкоксона	Тест Кокса
Повторный инфаркт миокарда			
I. Пациенты без НАСГ (n=62)	98,5	p _{I-II} = 0,0352	p _{I-II} = 0,0171
II. Пациенты с НАСГ (n=39)	77,3		
Ишемический инсульт			
I. Пациенты без НАСГ (n=62)	94,3	p _{I-II} = 0,0176	p _{I-II} = 0,0097
II. Пациенты с НАСГ (n=39)	56,5		
Смерть от сердечно-сосудистых причин			
I. Пациенты без НАСГ (n=62)	97,2	p _{I-II} = 0,0058	p _{I-II} = 0,0025
II. Пациенты с НАСГ (n=39)	59,4		
Повторная реваскуляризация			
I. Пациенты без НАСГ (n=62)	96,6	p _{I-II} = 0,0286	p _{I-II} = 0,0107
II. Пациенты с НАСГ (n=39)	73,7		

примечание: p - достоверность различий между группами

Таблица 3. Кумулятивные доли выживания у больных, которым проведено стентирование коронарных артерий в зависимости от наличия неалкогольного стеатогепатита при значении индекса FIB-4 ≥2,0

Категории обследованных пациентов	Кумулятивная доля выживания, %	Значение P	
		Тест Гехана-Вилкоксона	Тест Кокса
Повторный инфаркт миокарда			
I. Пациенты без НАСГ (n=48)	99,2	p _{I-II} = 0,0165	p _{I-II} = 0,0068
II. Пациенты с НАСГ (n=15)	62,3		
Ишемический инсульт			
I. Пациенты без НАСГ (n=48)	87,4	p _{I-II} = 0,0045	p _{I-II} = 0,0036
II. Пациенты с НАСГ (n=15)	31,6		
Смерть от сердечно-сосудистых причин			
I. Пациенты без НАСГ (n=48)	85,1	p _{I-II} = 0,0021	p _{I-II} = 0,0017
II. Пациенты с НАСГ (n=15)	33,7		
Повторная реваскуляризация			
I. Пациенты без НАСГ (n=48)	84,8	p _{I-II} = 0,0006	p _{I-II} = 0,0002
II. Пациенты с НАСГ (n=15)	32,5		

примечание: p - достоверность различий между группами

Заключение. Для больных стабильной ИБС, совмещенной с НАСГ, свойственно прогрессирование процессов фиброобразования в печени и миокарде, характеризующееся достоверно высоким значением показателей фиброгенеза. Наличие НАСГ у больных стабильной ИБС обуславливает ухудшение течения заболевания и формирует негативный прогноз у таких больных в двухлетней перспективе. Величина индекса FIB-4 ≥2,0 у больных с сочетанным течением стабильной ИБС и НАСГ ассоциируется с высоким риском возникновения конечной точки в течение двухлетнего наблюдения и, соответственно, приводит к существенному снижению процента кумулятивной доли выживания у таких пациентов. Прогноз пациентов, которым проведено стентирование коронарных артерий, зависит не только от анатомических и клинических обстоятельств, но и от течения НАЖБП и является наиболее прогностически неблагоприятным на фоне сочетания индекса FIB-4 ≥2,0 и НАСГ. Оценка величины индекса

FIB-4 с учетом наличия и тяжести течения НАЖБП может быть полезной для прогнозирования риска возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов после стентирования коронарных артерий в долгосрочной перспективе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубчиков МВ (2016) Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 рік. Міністерство охорони здоров'я України. ДЗ «Центр медичної статистики» 5 [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://medstat.gov.ua/file/PDF_dov/02.pdf
- 2.. Динник НВ (2016) Сучасні неінвазивні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки: роль цитокератину 18. Ліки України 4(29):22-26
3. Запровальна ОС (2017) Антитромбоцитарна терапія ішемічної хвороби серця: патогенетичні аспекти, ризи-

- ки та діагностично-терапевтична стратегія. Автореферат дисертації: Харків 44
4. Коваленко ВМ, Дорогой АП (2016) Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. Український кардіологічний журнал 3:5-14.
 5. Кравченко ВВ, Соколов ЮМ, Талаєва ТВ та ін (2016) Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST. Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 року [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2016/03/%D0%A3%D0%9A%D0%9F%D0%9C%D0%94_NSTEMI_04.03.16.pdf
 6. Кравченко ВВ, Соколов ЮМ, Талаєва ТВ (2016) Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року [Електронне джерело]. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf
 7. Мішук ВГ, Скоропад КМ (2015) Рівень колагену IV типу і непрямих маркерів фіброзу у хворих з поєднанням хронічного алкогольного панкреатиту та цирозу печінки класу А та В за класифікацією Чайльда-П'ю. Сучасна гастроентерологія 3(83):15-21
 8. Степанов ЮМ, Недзведька НВ, Ягмур ВБ та ін (2017) Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки. Гастроентерологія 51(3). Режим доступу: <http://csm-uldc.com.ua/uk/all-articles/220-neinvazivna-diagnostika-fibrozu-pechinki-u-khvorikh-iz-nealkogolnoyu-zhirovoyu-khvoroboyu-pechinki.html>
 9. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА (2014) Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Український терапевтичний журнал 2:11-20
 10. Харченко НВ, Ліщишина ОМ, Анохіна ГА та ін (2014) Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf
 11. Хобзей МК, Сіренко ЮМ, Степаненко АВ (2014) Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMDD_GKS.pdf
 12. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ та ін (2014) Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf
 13. Целуйко ВЙ, Дьолог ММ, Леоненко ОА (2017) Феномен невідновленого кровотоку після первинних через шкірних коронарних втручань. Ліки України 3(209):34-44
 14. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S et al (2014) Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 20:1724-1745
 15. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism 65:1038-1048
 16. Calabro SR, Maczurek AE, Morgan AJ et al (2014) He-

- patocyte produced matrix metalloproteinases are regulated by CD147 in liver fibrogenesis. PLoS One 9:e90571
17. Duarte S, Baber J, Fujii T et al (2015) Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. Matrix Biol 44-46:147-156
 18. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016) Journal of Hepatology 64(6):1388-1402
 19. Ekstedt M, Hagstro'm H, Nasr P et al (2015) Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 61:1547-1554
 20. Giannandrea M, Parks WC (2014) Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. Dis Model Mech 7:193-203
 21. Kato H, Kuriyama N, Duarte S et al (2014) MMP-9 deficiency shelters endothelial PECAM-1 expression and enhances regeneration of steatotic livers after ischemia and reperfusion injury. J Hepatol 60:1032-1039
 22. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM et al. (2015) Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: an analysis of the framingham heart study. J Hepatol 63(2):470-476. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.045
 23. Miele L, Targher G (2015) Understanding the association between developing a fatty liver and subsequent cardio-metabolic complications Gastroenterol Hepatol 9(10):1243-1245
 24. Poynard T, Lassailly G, Diaz E et al (2012) Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: metaanalysis of individual patient data. PLoS One 7:e30325
 25. Shukla A, Kapileswar S, Gogtay N et al (2015) Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Indian J Gastroenterol 34(4):281-285. doi: 10.1007/s12664-015-0580-5

SUMMARY

PROGNOSIS ASSESSMENT OF THE COMBINED COURSE OF STABLE CORONARY HEART DISEASE AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS IN PATIENTS AFTER REVASCULARIZATION INTERVENTIONS

Vakalyuk I., Virstyuk N., Vakaliuk I.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose – to assess the probability of occurrence of the main cardiovascular events in the patients after revascularization interventions with a combined course of a stable coronary heart disease and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by indicators of fibrogenesis.

164 patients with stable coronary heart disease were observed, including: 54 patients with NASH (a main group); 110 patients without NASH (a comparison group). All patients underwent general clinical examination, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, assessment of liver function, markers of fibrosis and long-term prognosis by the Kaplan-Meier method.

It was found that the patients with stable coronary heart disease, combined with NASH, are characterized by the fibrosis progression, that is characterized by a significantly high value of fibrogenesis markers. The presence of NASH in patients with stable coronary heart disease causes a worsening of the disease and forms a negative prognosis in such patients in a two-year term.

The prognosis of the patients who underwent coronary artery stenting depends on the course of non-alcoholic fatty liver dis-

ease and is the most prognostically unfavorable against the combination of the FIB-4 index ≥ 2.0 and NASH.

Keywords: stable coronary heart disease, non-alcoholic steatohepatitis, prognosis, fibrogenesis.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Вакалюк И.И., Вирстюк Н.Г., Вакалюк И.П.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - оценить вероятность возникновения основных сердечно-сосудистых событий у больных после реваскуляризаационных вмешательств с совмещенным течением стабильной ишемической болезни сердца и неалкогольного стеатогепатита по показателям фиброгенеза.

Обследовано 164 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), из них: 54 больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) - основная группа; 110 больных без НАСГ - группа сравнения. Всем больным проведено общее клиническое обследование, электрокардиография, коронарография, эхокардиография, оценка функционального состояния печени, величины маркеров фиброза и долгосрочного прогноза методом Каплана-Мейера. Установлено, что больным стабильной ИБС, совмещенной с НАСГ, свойственно прогрессирование процессов фиброзообразования, характеризующееся достоверно высоким значением показателей фиброгенеза. Наличие НАСГ у больных со стабильной ИБС обуславливает ухудшение течения заболевания и формирует негативный прогноз в двухлетней перспективе.

Прогноз пациентов, которым проведено стентирование коронарных артерий, зависит от течения НАЖБП и является наиболее прогностически неблагоприятным на фоне сочетания индекса FIB-4 $\geq 2,0$ и НАСГ.

რეზიუმე

გულის სტაბილური იშემიური დაავადების და უალკოჰოლო სტეატოჰეპატიტის კომბინირებული მიმდინარეობის პროგნოზული შეფასება პაციენტებში რევასკულარიზაციული ჩარევის შემდეგ

ი.ი.ვაკალიუკი, ნ. ვირსტიუკი, ი.პ.ვაკალიუკი

ივანო-ფრანკოვსკის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანი - ძირითადი გულ-სისხლძარღვთა მოვლენების აღმოჩენის ალბათობის შეფასება პაციენტებში რევასკულარიზაციული ჩარევის შემდეგ, ფიბროგენეზის მაჩვენებლებით, გულის სტაბილური იშემიური დაავადებისა და უალკოჰოლო სტეატოჰეპატიტის კომბინირებული მიმდინარეობით.

გამოკვლეულია 164 პაციენტი გულის სტაბილური იშემიური დაავადებით, მათ შორის: 54 პაციენტი, უალკოჰოლო სტეატოჰეპატიტი (NASH) - ძირითადი ჯგუფი; 110 პაციენტი NASH-ის გარეშე - შედარების ჯგუფი. ყველა პაციენტს ჩატარდა ზოგადი-კლინიკური გამოკვლევა - ელექტროკარდიოგრაფია, კორონარული ანგიოგრაფია, ექოკარდიოგრაფია, ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება, ფიბროზის მარკერების სიდიდის და გრძელვადიანი პროგნოზი კაპლან-მაიერის მეთოდით.

გამოვლინდა, რომ პაციენტებს გულის სტაბილური იშემიური დაავადებით და NASH-ის თანხლებით ასოციაციებს ფიბროზის განვითარების პროცესების თანდაყოლილი პროგრესირება, ფიბროგენეზის მაჩვენებლების საკმაოდ მაღალი მნიშვნელობით. NASH-ის არსებობა გულის სტაბილური იშემიური დაავადებით პაციენტებში იწვევს დაავადების გაუარესებას და ასოციაციებს უარყოფით პროგნოზით.

პაციენტთა პროგნოზი, რომლებსაც ჩატარდა კორონარული არტერიების სტენტირება, დამოკიდებულია უალკოჰოლო ღვიძლის ცხიმოვანი დაავადების მიმდინარეობაზე და პროგნოზულად არაკეთილსაიმედოა FIB-4-ინდექსის $\geq 2,0$ და NASH-ის თანხვედრის ფონზე.

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED IL-6 LEVELS IN AMBULATORY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T., Nadareishvili I., Tabagari S.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

Inflammatory biomarkers including IL-6, are associated and predict cardiovascular disease in elderly population and relatively healthy persons [1,2]. Levels of inflammatory cytokines correlates with chronic heart failure (CHF) severity, as well as risk of CHF development in asymptomatic persons. Therefore these mediators could have pathophysiologic importance, as well be beneficial as clinical prediction markers.

IL-6 was one of the first described among other pleiotro-

pic cytokines. Despite a number of clinical and experimental studies its role in CHF development is not explained in details. What we certainly know is that high levels of IL-6 promote CHF development and predict worse prognosis in cardiovascular disease patients [3]. On the other hand, there are other studies demonstrating IL-6 involvement in myocardial compensatory hypertrophy, neurovascularisation and cardioprotection [4]; also IL-6 might have decisive role in

septic shock through ischemic preconditioning extinguishing acute inflammation in myocardium [5,6].

A number of studies have demonstrated that IL-6 can be used as predicting marker of COVID-19 complications [7-9]. IL-6 is responsible for elevation of such acute phasic reactants as for example C reactive protein and fibrinogen; it also inhibits albumin synthesis. In general dysregulation of IL-6 production is attributed to autoimmunity and chronic inflammation; accordingly it is important explore IL-6 basic levels in chronic heart failure patients, as in risk group in COVID-19, and various factors (demographic or clinical) in various groups of IL-6 basic levels.

Material and methods. This was an observational study that enrolled consecutive 96 patients relevant to the research objectives and 34 practically healthy persons for controls. The inclusion criterion was CHF's existence (to participate), informed consent obtained, and informed consent to participate in research for practically healthy group. All patients were admitted to the "New Hospitals" outpatient clinic in Tbilisi. The diagnosis was made on anamnesis, clinical laboratory data, an experienced cardiologist evaluated the class of CHF (according to NYHA); all patients underwent echocardiography by an experienced echo cardiographer using the standard techniques. Etiology of CHF: ischemic genesis 47.3%, non-ischemic 52.7% in patients. Patients had been on the same treatment for several years before being included in the study.

Exclusion criteria were patients with myocardial infarction, clinical signs of acute infections, autoimmune diseases, renal failure (serum creatinine level > 200 mg%) or severe liver disease within the next three months. Also, patients with suspected malignant were not involved in the study. Before to study entry, echocardiographic and other necessary clinical examinations were evaluated and analyzed by an experienced cardiologist.

The study protocol was written in accordance with the guidelines of the Institutional Ethics Committee. All persons involved in the study reported informed consent in writing.

Reagents and laboratory measurements. Laboratory measurements were done based on the samples received the enrolled participants' peripheral venous blood. Biochemical and immunological investigations were done using Vacuette's tubes with Clot Activator and gel separation. Hematological data were used Vacuette K2EDTA vacuum tube and fibrinogen concentration determination from - Vacuette Citrate Solution 3.2% in the vacuum tube.

Biochemical investigations were performed using automated biochemical analyzer cobas c311 (Roche Diagnostics, Switzerland) with Roche diagnostics reagents:

Total Cholesterol (TC) - enzymatic method, HDL-Cholesterol (HDL-C) - enzymatically method, LDL-Cholesterol (LDL-C) - en-

zymatic method, Triglycerides(TG) - enzymatic method, hs-CRP - immunoturbidimetric method, Ferritin - immunoturbidimetric method, Transferrin - immunoturbidimetric method, Transferine - immunoturbidimetric method, Urea - kinetic test with urease and glutamate dehydrogenase, Creatinine - enzymatic method, Albumin - colorimetric method, Prealbumine - immunoturbidimetric method, Acid Glicoprotein - immunoturbidimetric method. eGFR calculation performed by abbreviated MDRD equation: $186 \times (\text{Creatinine}/88.4) - 1.154 \times (\text{Age}) - 0.203 \times (0.742 \text{ if female})$.

IL-6 were performed using automated immunoassay analyzer cobas e411 (Roche Diagnostics, Switzerland) with Roche Diagnostics (Switzerland) reagents. Hemoglobin concentration, RDW SD (erythrocyte distribution space in the standard deviation) and RDW CV (coefficient of variation), lymphocyte count was measured using a 5- differentiation automated hematology analyzer (Sysmex XT2000i, Japan). Leptin concentration determination was performed Leptin Sandwich ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) reagent and using the automatic reader iMark (Bio-Rad).

We used descriptive statistics for demographic parameters. We compared mean values of hematologic and biochemical parameters in cases and controls using independent sample t test and explored differences within the congestive heart failure group (further separated in 3 groups according to IL-6 levels identified as 0-6.99pg/ml, IL-6 7-24.99 pg/ml, IL-6 >25 pg/ml) using one way ANOVA test, with further post-hoc analysis (Tukey HSD).

Results and discussion. In our sample we saw frequent severe co-morbidity (such as hypertension, diabetes) of relevance to COVID-19 among CHF patients (Table 1). Both groups had high rates of overweight (27.7% in CHF group vs 26.5% among controls) and obesity (47.9% vs 41.2% accordingly), which is also considered a risk for COVID-19 complication. It is also important to note statistically significant difference of abdominal obesity between the groups (waist circumference 116.5 ± 3.6 in patients vs 95.4 ± 24.56 in controls $p < 0.001$).

In the mentioned groups parameters such as acute phasic reactants were statistically significantly different: hsCRP, IL-6, fibrinogen, acid glycoprotein. Groups also differed in such parameters for the evaluation of malnutrition, as albumin, prealbumin, lymphocyte count, total cholesterol, leptin (Table 2).

Breaking down CHF patients by IL-6 levels (IL-6 0-7 pg/ml; 7-25pg/ml; >25pg/ml) demonstrated that a number of parameters were different here (Table 3); these were neutrophile count, albumin, prealbumin, fibrinogen, hsCRP, acide glycoprotein, ferritin, transferin. We further describe differences between groups by specific parameters in Table 4. This also demonstrates that the studies CHF sample was quite variable, and therefore risks of CHF and co-morbid pathology complication might differ as well.

Table 1. Demographic characteristics and comorbidities in study population

Parameters	Patients	Control Group
Number(female/male)	96 (43/53)	34 (20/14)
Body Mass Index (BMI)	30.01(±8.93)	28.7(±5.13)
Underweight, n (%)	21 (1.5%)	1 (1%)
Normal weight, n (%)	27 (20.8%)	6 (17.6%)
Overweight, n (%)	36 (27.7%)	9 (26.5%)
Obesity, n (%)	52 (47.9%)	14 (41.2%)
CHF (II/III/IV)	26/54/6	0
Arterial Hypertension (%)	84.4%	44.11%
Diabetes Mellitus Type II (%)	23.1%	1%

Table 2. Comparing variable means between cases and controls using Independent Sample t-test

Variable	Cases Mean	Controls Mean	Significance (p)
BMI	30.1 (n=90, SD=8.93)	28.7 (n=28, SD=5.1)	.43
Transferrin	2.645 (n=95, SD=.72249)	2.6229 (n=34, SD=.41872)	.867
Hemoglobin	12.697 (n=95, SD=1.72)	13.78 (n=34, SD=1.25)	.001
Ferritin	207.42 (n=95, SD=295.18)	142.56 (n=34, SD=142.56)	.212
Lymphocyte Count	1.66 (n=95, SD=.755)	2.093 (n=34, SD=.6546)	.004
Albumin	37.677 (n=95, SD=6.882)	45.848 (n=34, SD=8.867)	.000
Prealbumine	.1383 (n=94, SD=.0782)	.3079 (n=34, SD=.0588)	.000
Fibrinogen	4.698 (n=95, SD=1.285)	3.584 (n=34, SD=.6377)	.000
Creatinine	84.11 (n=95, SD=31.21)	73.85 (n=34, SD=15.82)	.07
Urea	7.294 (n=95, SD=2.963)	5.194 (n=34, SD=1.558)	.000
IL-6	20.99 (n=94, SD=25.46)	3.175 (n=34, SD=1.636)	.000
hs-CRP	44.948 (n=95, SD=87.96)	3.332 (n=34, SD=2.878)	.007
Haptoglobine	2.277 (n=88, SD=4.29)	1.764 (n=34, SD.76655)	.491
Acid glycoprotein	1.208 (n=94, SD=.5064)	.9856 (n=34, SD=2.5737)	.016
Total cholesterol	3.9498 (n=95, SD=1.291)	5.1371 (n=34, SD=1.1804)	.000
TG	1.548 (n=95, SD=.914)	1.806 (n=34, SD=.974)	.169
LDL	2.4625 (n=96, SD=1.119)	3.5444 (n=34, SD=1.0922)	.000
HDL	1.0557 (n=95, SD=.3169)	1.3988 (n=34, SD=.45964)	.000
Leptine	8.812 (n=95, SD=15.63)	19.14 (n=34, SD=14.43)	.001

Table 3. ANOVA for the listed parameters in the 3 groups identified as IL-6 levels of 0-6.99pg/ml, IL-6 7-24.99 pg/ml, IL-6 >25 pg/ml

	Sum of Squares	Mean Square	F	Sig.
Leptin	818.898	409.449	1.673	.194
BMI	528.826	264.413	3.392	.038
RBC	.195	.097	.232	.794
HGB	1.266	.633	.207	.814
HCT	12.198	6.099	.274	.761
NEUT	50.682	25.341	4.799	.010
LYMPH	3.836	1.918	3.696	.029
Creatinine	6477.863	3238.932	3.442	.036
Urea	16.998	8.499	.957	.388
Albumin	674.211	337.106	8.501	.000
Prealbumin	.038	.019	3.228	.044
Fibrinogen	15.334	7.667	5.126	.008
ESR	2098.655	1049.327	2.616	.079
HDL	.452	.226	2.394	.097
LDL	3.767	1.884	1.680	.192
hs_CRP	94676.339	47338.169	6.828	.002
Haptoglobin	104.892	52.446	2.910	.060
Acid Glicoprotein	2.770	1.385	6.035	.003
Ferritine	704328.636	352164.318	4.269	.017
Transferine	4.978	2.489	5.417	.006
Ejection Fraction	108.508	54.254	.487	.616
Total CHOL	4.291	2.145	1.403	.251
TG	4.286	2.143	3.875	.024

Table 4. Tukey HSD post-hoc analysis for the listed parameters in the 3 groups identified as 1:
IL-6 0-6.99pg/ml, 2: IL-6 7-24.99 pg/ml, 3: IL-6 >25 pg/ml

Dependent Variable	IL-6 Group	IL-6 Groups	Mean Difference	Std. Error	Sig.
BMI	1 (0-6.99pg/ml)	2 (7-24.99 pg/ml)	.9250	2.2406	.910
		3 (>25pg/ml)	-5.2934	2.7114	.131
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.9250	2.2406	.910
		3(>25 pg/ml)	-6.2184*	2.4239	.032
	3.00 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	5.2934	2.7114	.131
		2(7-24.99 pg/ml)	6.2184*	2.4239	.032
NEUT	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	.00545	.56382	1.000
		3(>25 pg/ml)	-1.79596*	.68347	.027
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.00545	.56382	1.000
		3(>25 pg/ml)	-1.80141*	.61549	.012
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	1.79596*	.68347	.027
		2(7-24.99 pg/ml)	1.80141*	.61549	.012
Creatinine	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	12.131	7.497	.243
		3(>25 pg/ml)	-8.181	9.123	.644
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-12.131	7.497	.243
		3(>25 pg/ml)	-20.312*	8.189	.039
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	8.181	9.123	.644
		2(7-24.99 pg/ml)	20.312*	8.189	.039
Albumin	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	5.94787*	1.53917	.001
		3(>25 pg/ml)	6.11500*	1.87300	.004
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-5.94787*	1.53917	.001
		3(>25 pg/ml)	.16713	1.68126	.995
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-6.11500*	1.87300	.004
		2(7-24.99 pg/ml)	-.16713	1.68126	.995
Prealbumin	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	.03609	.01873	.137
		3(>25 pg/ml)	.05500*	.02270	.045
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.03609	.01873	.137
		3 (>25 pg/ml)	.01891	.02044	.626
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.05500*	.02270	.045
		2(7-24.99 pg/ml)	-.01891	.02044	.626
Fibrinogen	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	-.47537	.30006	.258
		3(>25 pg/ml)	-1.16385*	.36373	.005
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	.47537	.30006	.258
		3(>25 pg/ml)	-.68848	.32755	.095
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	1.16385*	.36373	.005
		2(7-24.99 pg/ml)	.68848	.32755	.095
hs CRP	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	-30.28084	20.35140	.302
		3(>25 pg/ml)	-90.58058*	24.76543	.001
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	30.28084	20.35140	.302
		3(>25 pg/ml)	-60.29973*	22.23013	.022
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	90.58058*	24.76543	.001
		2(7-24.99 pg/ml)	60.29973*	22.23013	.022

Acid Glycoprotein	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	-.04010	.11753	.938
		3(>25 pg/ml)	-.44423*	.14247	.007
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	.04010	.11753	.938
		3(>25 pg/ml)	-.40413*	.12830	.006
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	.44423*	.14247	.007
		2(7-24.99 pg/ml)	.40413*	.12830	.006
Ferritin	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	-52.4336	70.2024	.736
		3(>25 pg/ml)	-238.5346*	85.4286	.017
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	52.4336	70.2024	.736
		3(>25 pg/ml)	-186.1011*	76.6831	.045
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	238.5346*	85.4286	.017
		2(7-24.99 pg/ml)	186.1011*	76.6831	.045
Transferrin	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	.53911*	.16568	.005
		3(>25 pg/ml)	.43188	.20162	.087
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.53911*	.16568	.005
		3(>25 pg/ml)	-.10722	.18098	.825
	3.00 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.43188	.20162	.087
		2(7-24.99 pg/ml)	.10722	.18098	.825
Triglycerides	1 (0-6.99pg/ml)	2(7-24.99 pg/ml)	.48160*	.18178	.026
		3(>25 pg/ml)	.47042	.22120	.090
	2 (7-24.99 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.48160*	.18178	.26
		3(>25 pg/ml)	-.01118	.19856	.998
	3 (>25 pg/ml)	1(0-6.99pg/ml)	-.47042	.22120	.090
		2(7-24.99 pg/ml)	.01118	.19856	.998

In most COVID-19 patients the combined immune response of initial cytokine release and activation of antiviral interferon response followed by immune cell recruitment was associated with in successful SARS-CoV-2 clearance from the lungs. However, viral infection can progress to severe disease due to dysregulated immune response [11]. Markedly Elevated levels of circulating proinflammatory cytokines and chemokine's are assessed as maladaptive which poses prominent changes in hematology and coagulation as well as extrapulmonary involvement and progression to multisystem organ failure.

We therefore find it important to test for adequacy of immune response to any infection in any comorbid patients, including those with CHF, exploring basic parameters of proinflammation, coagulation and hematology systems as risk factors.

Our study, as well as other ones (particularly exploring IL-6 role in the context of COVID-19) demonstrates a number of limitation [7,8], most importantly observational nature of these studies, and significant heterogeneity in study results. It can be explain by patient population differences, underlying comorbidity differences, length of observations and/or other. Using consecutive sampling frame is also a limitation.

Despite the limitations our study supports the point that IL-6 tests and interpretation is important in CHF patients, demonstrates different levels of biomarkers in various groups among those with CHF and arterial hypertension and/or ischemic heart disease and/or Type 2 diabetes. The study also describes these groups by clinical and laboratory features, including some basic levels of biomarkers which can be present when persons (including those with CHF) "encounter" the SARS-CoV 2 virus. When interpreting IL-6 levels an additional limitation is vari-

ability of laboratory assays, as laboratories in various locations might be specialized for local IL-6 norms [9,10].

Our study confirms significance of IL-6 is an important inflammation marker, which (i) can be used by clinicians as a CHF progression marker; (ii) levels of IL-6 might help clinicians to identify people with high risk of disease complication (including among those with COVID-19).

REFERENCES

1. Dongfang Su, Zhongxia Li, Xinrui Li, et all. Association between Serum Interleukin-6 Concentration and Mortality in Patients with Coronary Artery. // Mediators of Inflammation. Vol. 2013, Article ID 726178, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/726178>
2. Lee J.K., Bettencourt D., Brenner T.A. et all. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the rancho bernardo study, // PLoS ONE, vol. 7, Issue 4, Article ID e34218, 2012.
3. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity and disease. // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 6: doi: 10.1101/cshperspect.a016295
4. Fischer P, Hilfiker-Kleiner D. Survival pathways in hypertrophy and heart failure: the gp130-STAT3 axis. // Basic Res Cardiol. 2007; 102 (4): 279-297
5. Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure. // Cytokine. 2015; 74 (1): 62-68.
6. Dziemidowicz M., Bonda T.A., Litvinovich S, et all. The role of interleukin-6 in intracellular signal transduction after chronic

- β -adrenergic stimulation in mouse myocardium. // Arch Med Sci 2019; 15 (6): 1565–1575
7. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. // J Clin Invest. 2020; 130 (5): 2620–2629
8. Cai Q, Huang D, Ou P, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, // China Allergy. 2020; 75(7): 1742-1752.
9. Muhammad Aziz, Rawish Fatima, RaghebAssaly. Elevated

- interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. J Med Virol. 2020; 92 (11): 2283-2285
10. Frank H., Wians F.H. Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? // Laboratory Medicine 2009; 40 (2): 105–113
11. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. // Physiology (Bethesda). 2020;35(5):288-301. doi:10.1152/physiol.00019.2020

SUMMARY

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH INCREASED IL-6 LEVELS IN AMBULATORY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Gulatava N., Tabagari N., Talakvadze T., Nadareishvili I., Tabagari S.

David Tvildiani Medical University, Tbilisi, Georgia

IL-6 promotes T cell activation and production in acute inflammatory conditions, initiates B cell differentiation, regulates liver production of acute phase reactants, and stimulates hypothalamus-pituitary-adrenal system, which is important in acute inflammation. Nevertheless prolonged IL-6 exposition activates apoptosis. According to recent studies increased levels of IL-6 increase cardiovascular disease risks.

The aim of the study was to explore IL-6 basic levels in chronic congestive heart failure patients, as in risk group in COVID-19, and various factors (demographic or clinical) in various groups of IL-6 basic levels.

We used consecutive sampling approach to recruit 96 congestive heart failure patients and 34 persons without the condition as controls. Hematologic, biochemical and immunologic parameters were measured using conventional methods. We used descriptive statistics for demographic parameters.

We compared mean values of hematologic and biochemical parameters in cases and controls using independent sample t test and explored differences within the congestive heart failure group (further separated in 3 groups according to IL-6 levels) using one way ANOVA test, with further post-hoc analysis.

Levels of IL-6 are statistically significantly higher in CHF patients; groups differ in co-morbidity, also abdominal obesity is more prevalent in diseased group. Difference between groups is significant in a number of pro-inflammation, coagulation, hematology parameters. It is also important to note that the CHF group showed a number of differences in sub-groups according to IL-6 levels, risks of CHF and comorbidity deterioration risks therefore are suggested to be different.

Keywords: IL-6, Chronic Heart Failure(CHF), COVID-19.

РЕЗЮМЕ

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ IL-6

Гулатава Н.А., Табагари Н.С., Талаквдзе Т.В., Надарешвили И.Г., Табагари С.И.

Медицинский университет им. Давида Твильдиани, Тбилиси, Грузия

При остром воспалительном процессе IL-6 способствует увеличению уровня и активации Т-клеток, инициирует дифференциацию В-клеток, регулирует продуцирование острых реактантов с помощью печени и стимулирует гипоталамо-питуитарно-адреналовую ось, что может благотворно влиять в острой фазе; в тоже время, пролонгированная экспозиция IL-6 активирует апоптоз, гибель клеток; по данным последних исследований, повышенная концентрация IL-6 увеличивает риск кардиоваскулярных заболеваний и риск других коронарных случаев.

Цель исследования - выявить базисный показатель IL-6 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в том числе и для выявления возможности заболеть COVID-19, определить клинко-демографические показатели хронической экспозиции IL-6.

В исследование вовлечены амбулаторные пациенты (n=96) с хронической сердечной недостаточностью и контрольная группа для сравнения (n=34), без хронической

сердечной недостаточности. Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный последние 3 месяца инфаркт миокарда, острые инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания, почечная недостаточность, заболевания печени. Гематологические и биохимические показатели крови протестированы общепризнанными методами. У исследуемой и контрольной групп пациентов все лабораторные показатели сравнены с использованием sample t-теста и их различия выявлены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с использованием one way ANOVA тест и post-hoc анализом.

Выявлено, что уровень IL-6 статистически достоверно высокий в группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью; группы отличаются коморбидными заболеваниями на фоне высокого абдоминального ожирения. Между разделенными согласно уровню IL-6 группами пациентов установлены отличия по провоспалительным, коагуляционным и гематологическим показателям. Указанные

показатели варьируют внутри каждой группы пациентов, что, в свою очередь, вызывает различия в развитии риска осложнений хронической сердечной недостаточности и коморбидных патологий.

რეზიუმე

დემოგრაფიული და კლინიკური მახვენებლები გულის ქრონიკული უკმარისობით ამბულატორიული, რომლებიც დაკავშირებულია IL-6 კონცენტრაციის მაღალ დონესთან

ნ.დულათავა, ნ.თაბაგარი, თ. თაღაკვაძე, ი.ნადარეიშვილი, ს.თაბაგარი

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

IL-6 მწვავე ანთებისას ხელს უწყობს T-უჯრედების გამრავლებას და აქტივაციას, ინიცირებს B-უჯრედების დიფერენცირებას, არეგულირებს ღვიძლის მიერ მწვავე ფაზური რეაქტანტების პროდუქციას და ასტიმულირებს ჰიპოთალამურ-პიტუიტარულ-ადრენალურ ღერძს, რაც შეიძლება სასარგებლო იყოს მწვავე სიტუაციაში; ამასთან IL-6-ის პროლონგირებული ექსპოზიცია აქტივებს აპოპტოზს, უჯრედთა სიკვდილს; ბოლო კვლევებს მონაცემებით მისი მომატება ზრდის კარდიოვასკულური დაავადების (კვდ) და სხვა კორონარული შემთხვევების რისკს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გულის ქრონიკული უკმარისობით (გქუ) პაციენტებში, როგორც მათ შო-

რის COVID-19-თვის ერთ-ერთი ყველაზე მოწყველად პროულაციაში, შეგვესწავლა IL-6-ის საბაზისო დონეები, მის ქრონიკულ ექსპოზიციასთან დაკავშირებული დემოგრაფიულ-კლინიკური მახასიათებლები.

საკვლევი პროულაციად განისაზღვრა ამბულატორიული პაციენტები გულის ქრონიკული უკმარისობით (n=96) და საკონტროლო ჯგუფი გქუ-ს გარეშე (n=34). კვლევაში არ იყო ჩართული პაციენტები, რომელთაც ბოლო 3 თვის განმავლობაში გადატანილი ჰქონდა მიოკარდიუმის ინფარქტი, მწვავე ინფექცია, აუტოიმუნური დაავადება, ასევე, თირკმლის უკმარისობით, ღვიძლის დაავადებით და ონკოლოგიური პაციენტები.

ჰემატოლოგიური, ბიოქიმიური და იმუნოლოგიური პარამეტრების შესწავლა ჩატარდა საყოველთაოდ მიღებული მეთოდებით. საკვლევი და საკონტროლო ჯგუფების ჰემატოლოგიური და ბიოქიმიური პარამეტრების საშუალო სიდიდეები შედარებული იყო დამოუკიდებელი sample t-ტესტით. განსხვავებები გამოვლინდა გულის ქრონიკული უკმარისობის ჯგუფში one way ANOVA ტესტის გამოყენებით და post-hoc ანალიზით.

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა IL-6 მაღალი დონე პაციენტებში გქუ-ით და ჯგუფები განსხვავდებოდნენ კომორბიდული დაავადებებით მაღალი აბდომინალური სიმსუქნის ფონზე. ჯგუფები განსხვავდებოდნენ რიგი პროინფლამაციური, და ჰემატოლოგიური მახვენებლებით. ზემოაღნიშნული მახვენებლები ვარიანბელურია გქუ-ით პაციენტთა თითოეულ ჯგუფშიც, რაც, თავის მხრივ იწვევს სხვადასხვა გართულებების განვითარებას IL-6 დონეთა მიხედვით განაწილებულ ქვეჯგუფებშიც.

THE INFLUENCE OF BODY COMPOSITION ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WOMEN

Kostenchak-Svystak O., Nemesh M., Palamarchuk O., Feketa V., Vasylynets M.

Uzhhorod National University, department of fundamental medical disciplines, Ukraine

In the era of technological progress, people are increasingly leading a sedentary lifestyle. This leads to low energy expenditure and increases the risk of cardiovascular disease (CVD) due to deterioration of body composition and accumulation of excess fat [1,2]. The body mass index (BMI) is widely used to determine obesity, but it does not always indicate a loss of fat free mass (FFM) or an increase total fat or visceral fat, when changes in body weight are relatively small. We chose an alternative method of determining body composition using bioimpedance scales [3]. Women suffer from excess fat accumulation more often than men. This may be due to hormonal changes during pregnancy or menopause, as well as more frequent central distribution of fat and an increase in VF content compared to men [4,5].

Endothelial dysfunction is an imbalance between the factors of vasoconstriction and vasodilation, which are important for maintaining vascular homeostasis. Violation of EF precedes and

leads to the development of CVD [6]. Normal endothelial function is indicated by the corresponding synthesis of nitric oxide (NO) in response to vasodilating factors and factors responsible for vasoconstrictor tone. These mechanisms differ in men and women [7,8].

Heart rate variability is a dynamic change in heart rate in response to the autonomic nervous system (ANS). Chronic stress, sedentary lifestyle, and sedentary work contribute to low levels of HRV, which in turn lead to maladaptation to environmental changes. Low HRV is associated with more frequent CVD and mortality [9,10]. In addition, scientific papers discuss the association between increased BMI and low HRV [11,12].

Based on the available information, it has become relevant for us to investigate the relationship between body composition parameters and CVS, and in particular the relationship between endothelial function and HRV.

The aim of the study - to analyze the effect of body composition on endothelial function and HRV tension, and to test whether or not there is a difference of endothelial function in different groups of HRV in women.

Material and methods. The study involved 180 healthy women aged 25 to 60 years. The inclusion criteria were as follows: women aged 25 to 65 years old, who have minimum daily physical activity (participants spend more than 4 hours a day in a sitting position). The exclusion criteria were previously diagnosed with CVD or other severe or moderate diseases. At the beginning of the study, 178 women entered for primary anthropometric evaluation. The study of parameters of body composition was performed using the Tanita BC-601 analyzer scales (Japan) evaluating the following: Fat free mass (FFM, kg); Total Fat (F, %); Visceral fat (VF, kg); Trunk fat (TF, %); Trunk muscle (TM, kg); Muscle mass (kg) on the right and left arm (RAM, LAM), right and left leg (RLM, LLM); Fat content (%) on the right and left arm (RAF, LAF), right and left leg (RLF, LLF).

HRV was measured using an electrocardiograph CardioLab (KhAI-Medica). During the procedure, participants were laying in the horizontal position and made a quick change to a vertical position within 5 minutes after the beginning of the examination (orthostatic test). Based on received HRV parameters, they were divided into 4 groups: Normal tension of regulatory system (N), Moderate tension (MT), Severe tension (ST), and Adaptation failure (AF). For more accurate results, they were asked to do the examination again after two or three days. 162 participants entered the same group in both analyses (first time and second time) and continued the examination. [13].

Method of reactive hyperemia was used to perform endothelial function with the help of REOCOM complex (KhAI-Medica). Electrodes were put on both arms. The cuff was additionally applied to the left arm. By injecting pressure into the cuff, the vascular occlusion was created and after relieving the pressure, blood flow was restored. The computer analyzer took the received data to the monitor and made the conclusion [14]. Thus, two groups were constructed: women with endothelial dysfunction (EDF <9) and women with normal endothelial function (N>9).

The Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical Principles of Human-Based Medical Research as an Object of Research" was followed during the examinations.

Statistical analysis was performed by STATISTICA 10.0 (StatSoftInc, USA).

Results and discussion. The first step of our study was to use a correlation analysis between body composition parameters and HRV and EF (Table 1).

The visceral fat index correlated positively with the HRV index, which indicates a higher tension of the regulatory systems with increasing visceral fat content. VF was also negatively correlated with endothelial function, indicating that with increasing visceral fat, endothelial function deteriorates. The fat content in the upper and lower extremities, trunk and total fat content are positively correlated with HRV, while the muscle content in the left arm and right leg is negatively correlated with the EF index.

After obtaining the data, we decided to determine whether the index of endothelial function differs in different groups on the tension of regulatory systems. ANOVA analysis of variance was statistically insignificant ($F=1.1900$, $p=0.315993$). However, as can be seen in Figure 1, the group with normal RS tension (15.952 ± 0.722) had the lowest data scatter. The largest difference between the data was present in the group with adaptation failure (15.48 ± 3.028), Fig. 1.

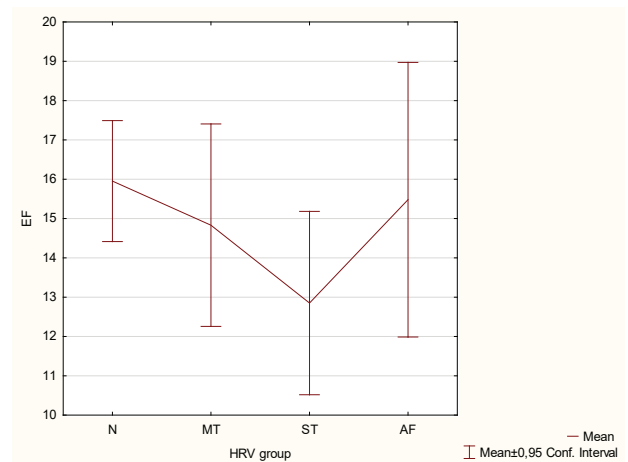


Fig. 1. Mean values of endothelial function in HRV groups. EF – endothelial function; N – normal tension of regulatory systems (RS); MT – moderate tension of RS; ST- severe tension of RS; AF – adaptation failure. ($F=1,1900$, $p=0,315993$)

Table 1. Correlations between hear rate variability parameters, endothelial function and body composition parameters

	HRV	EF
VF	0,238255	-0,216531
RAF	0,230735	-0,151148
RAM	0,005881	-0,158287
LAF	0,214001	-0,148625
LAM	0,019662	-0,182513
RLF	0,178260	-0,078417
RLM	0,100059	-0,174201
LLF	0,179827	-0,087361
LLM	0,098299	-0,162785
TF	0,230617	-0,129793
TM	0,039082	-0,171393
FFM	-0,123193	0,049933
Fat%	0,208826	-0,113065

Table 2. Mean values of visceral fat grouped by EF and HRV parameters

VF	Endothelial Function Normal				Endothelial dysfunction			
	N	MT	ST	AF	N	MT	ST	AF
	5,113 ±2,935	5,476 ±3,124	8,133 ±3,159	7,4 ±3,435	7,857 ±4,521	8,5 ±2,258	8,4 ±2,509	--

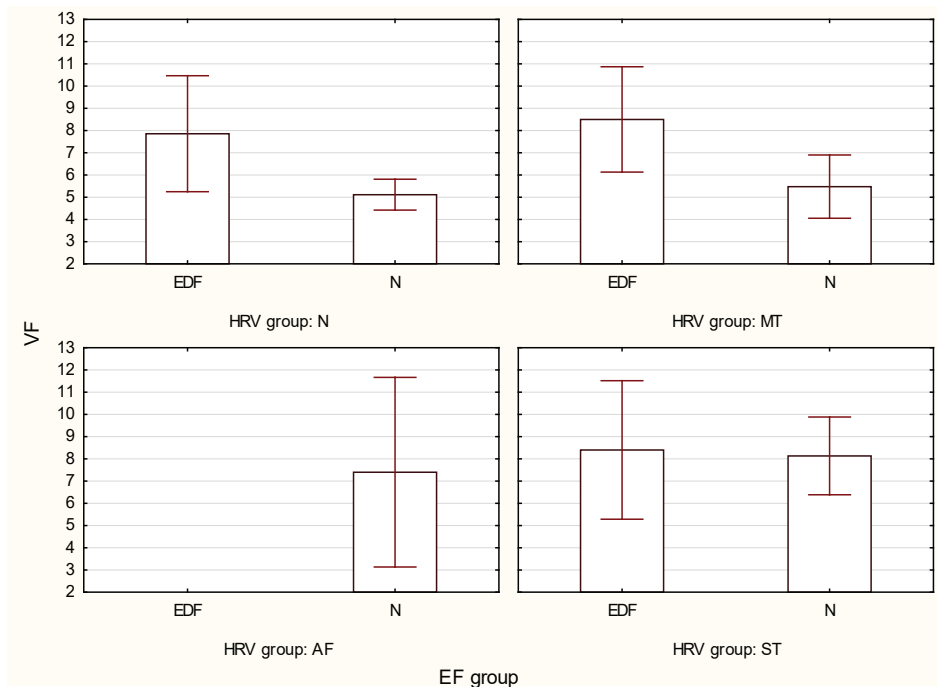


Fig. 2. Mean values of visceral fat (VF) in groups with normal endothelial function (N) and endothelial dysfunction (EDF), categorized by tension of RS. N – normal tension of regulatory systems (RS); MT – moderate tension of RS; ST – severe tension of RS; AF – adaptation failure

Based on the previous results, we decided to analyze the content of visceral fat, grouped by 2 factors: the state of endothelial function and the tension of RS. It can be noted that the mean visceral fat content in the group with endothelial dysfunction was higher ($8 \pm 3,352$) compared with the group with normal endothelial function ($5,735 \pm 3,066$) (Table 2).

It is interesting to note that in the group with failure of adaptation the endothelial dysfunction was completely absent, and the content of visceral fat wasn't the lowest in comparison with other groups (Fig. 2).

The aim of the study was to determine whether there is a relationship between body composition parameters and CVS status in women. To study the state of CVS, we chose endothelial function and heart rate variability in relatively healthy females without previously diagnosed CVD. Both endothelial dysfunction and low HRV are predictors of CVD, but there are few studies where they have been used together. The content of visceral fat confirmed the previously published works on the negative impact of its excess on the cardiovascular system. However, summarizing HRV and grouping women by tension of regulatory systems, it was found that the content of visceral fat is highest in the group with moderate tension of RS and endothelial dysfunction (8.5 ± 2.258). The group in which there was no adaptation of regulatory systems (which theoretically should have the greatest impact on the state of CVS and the risk of CVD) [15], did not have endothelial dysfunction. This may be due to both fewer women with endothelial dysfunction and fewer women with impaired ad-

aptation. Another reason may be the influence of various factors on the formation of HRV (vagal control, sympathetic pathway, factors that are located in the sinus node), which makes it a more sensitive indicator compared to the EF indicator. [16,17].

Conclusion. There was no statistically significant difference between EF indicators in different HRV groups. It can be assumed that HRV is a more sensitive and variable parameter, but is also a predictor of CVD. To better understand the potential cardiovascular disease associated with endothelial dysfunction and HRV for clinical practice, it may be advisable to: 1) study these parameters in obese women; 2) identify groups with endothelial dysfunction and tension of regulatory systems; 3) detect women with excessive visceral fat by bioimpedance method; 4) develop preventive and therapeutic strategies for the correction of EF and HRV parameters and body composition parameters.

REFERENCES

1. Rhodes, R.E.; Mark, R.S.; Temmel, C.P. Adult sedentary behavior: A systematic review. *Am. J. Prev. Med.* 2012, 42, e3–e28.
2. Ortega, F.B.; Lavie, C.J.; Blair, S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2016, 118, 1752–1770.
3. Konijn NP, Van Tuyl LH, Bultink IE, Lems WF, Earthman CP, Van Bokhorst de van der Schueren MA. Making the invisible visible: bioelectrical impedance analysis demonstrates unfavourable body composition in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Scand J Rheumatol* 2014;43:273-78.

4. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008;117:1658–1667.
5. Tauqeer, Z., Gomez, G., & Stanford, F. C. (2018). Obesity in Women: Insights for the Clinician. *Journal of Women's Health*, 27(4), 444–457.
6. Donato AJ, Gano LB, Eskurza I, Silver AE, Gates PE, Jablonski K, Seals DR. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H425–H432, 2009.
7. Hogg ME, Vavra AK, Banerjee MN, Martinez J, Jiang Q, Keefer LK, Chambon P, Kibbe MR. The role of estrogen receptor and in regulating vascular smooth muscle cell proliferation is based on sex. *J Surg Res* 173: e1–e10, 2012.
8. Intapad S, Ojeda NB, Varney E, Royals TP, Alexander BT. Sex-specific effect of endothelin in the blood pressure response to acute angiotensin II in growth-restricted rats. *Hypertension* 66: 1260–1266, 2015.
9. Nolan J, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation*. 1998;98(15):1510–6.
10. Ryan ML, et al. Heart rate variability is an independent predictor of morbidity and mortality in hemodynamically stable trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2011;70(6):1371–80.
11. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. *Obes Rev*. 2005; 6(4):275–281.
12. Hirsch J, Leibel RL, Mackintosh R, Aguirre A. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans. *Am J Physiol*. 1991; 261(6 Pt 2):R1418–R1423.
13. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З.Клецкин. – М.: Наука, 1984. – 220 с. 2. Патологическая физиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / под ред. Л. Лили; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 598 с.
14. Batayeva J, Kirichenko V, Kulbashevskij V, Sergeev V. The choice of information parameters in the rheographic assessment of endothelial function in a test of reactive hyperemia. *National Aerospace University «XAI», Kharkov*.
15. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015 Jan;4(1):46-61
16. Zdrenghea D, Sitar-Tăut A, Pop D. Comparison between heart rate variability and recovery in ischemic patients. *Rom J Intern Med*. 2007;45(2):171-5.
17. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Sep;37(9):e108-e114

SUMMARY

THE INFLUENCE OF BODY COMPOSITION ON THE STATE OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WOMEN

Kostenchak-Svystak O., Nemesh M., Palamarchuk O., Feketa V., Vasylynets M.

Uzhhorod National University, department of fundamental medical disciplines, Ukraine

Sedentary lifestyle leads to deteriorating health. This problem is especially on the rise in the era of computer technology

development and increasing workplaces with inactive physical activities. Women in general are less physically active than men and more often suffer from obesity. Our goal was to study the correlation between body composition and indicators of the state of the cardiovascular system (CVS).

Women (42.5±5.4 years of age) of different body compositions were randomly selected. Body composition parameters were examined using Tanita BC-601 analyzer scales. CVS status was examined through endothelial function (EF) with the help of rheograph “ReoCom” (KHAI-Medica) and heart rate variability (HRV) using the electrocardiograph “CardioLab” (KHAI-Medica).

The indicator of visceral fat (VF) was positively correlated with the degree of tension of regulatory systems (RS) and negatively with the indicator of endothelial function. The fat content in the extremities and torso was positively correlated with HRV, and the muscle content was negatively correlated with EF. The EF index did not statistically significantly differ in the groups of different RS tension. The highest content of visceral fat was in the group with endothelial dysfunction and moderate tension of regulatory systems.

The content of visceral fat can lead to both deterioration of endothelial function and the intensity of RS tension. However, there is no statistically significant difference between the EF parameters in different groups of RS tension. In addition, despite the higher mean value of VF content in the group with endothelial dysfunction, compared with the group with normal endothelial function, endothelial dysfunction was absent in the group with failure of adaptation. Therefore, we can assume that HRV is a rather dependent and variable parameter that has no effect on EF. However, for clinical practice, it is possible to use the measurement and correction of visceral fat content for the prevention of cardiovascular disease (CVD) both in terms of improving EF and normalization of HRV parameters in women.

Keywords: heart rate variability, endothelial dysfunction, visceral fat, body composition.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

Костенчак-Свистак О.Е., Немеш М.И., Паламарчук О.С., Фекета В.П., Василюк М.М.

Ужгородский государственный университет, кафедра фундаментальных медицинских наук, Украина

Малоподвижный образ жизни приводит к ухудшению здоровья, что особенно обостряется в эпоху развития компьютерных технологий и увеличения количества рабочих мест с малоподвижной физической активностью. Женщины физически менее активны, чем мужчины и чаще страдают ожирением.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между композиционным составом тела и показателями состояния сердечно-сосудистой системы.

Рандомно выбраны женщины разного телосложения в возрасте 42,5±5,4 г. Параметры состава тела исследованы на весах-анализаторе Tanita BC-601 (Япония). Состояние сердечно-сосудистой системы определяли с учетом функции эндотелия (ФЭ) с использованием реографа «РеоКом»

(ХАИ-Медика, Украина) и вариабельность сердечного ритма (ВСР) - электрокардиографом «Кардиолаб» (ХАИ-Медика, Украина).

Показатель висцерального жира (ВЖ) положительно коррелировал со степенью напряжения регуляторных систем (РС) и отрицательно - с показателем ФЭ. Содержание жира в конечностях и туловище положительно коррелировало с ВСР, а содержание мышц - отрицательно с ВЖ. Показатель ФЭ статистически значимо не отличался в группах с разным напряжением РС. Наибольшее содержание ВЖ отмечалось в группе с эндотелиальной дисфункцией и умеренным напряжением РС.

Содержание ВЖ может приводить как к ухудшению ФЭ, так и к интенсивности напряжения РС. Однако, статистически значимой разницы между параметрами ФЭ в разных группах напряжения РС не обнаружено. Несмотря на более высокое среднее значение содержания ВЖ в группе с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой с нормальной ФЭ, в группе с недостаточной адаптацией РС дисфункция эндотелия отсутствовала. Таким образом, следует предположить, что ВСР - достаточно зависимый и переменный параметр, не влияющий на ЭФ. В клинической практике можно использовать измерение и коррекцию содержания ВЖ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний как с точки зрения улучшения ФЭ, так и нормализации показателей ВСР у женщин.

რეზიუმე

სხეულის კომპოზიციური შემადგენლობის გავლენა კარდიოვასკულური სისტემის მდგომარეობაზე ქალებში

ო. კოსტენაკი-სვისტაკი, მ. ნემეში,
ო. პალმარჩუკი, ვ. ფეკეტა, მ. ვასილინეცი

უკრორდის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფუნდამენტური სამედიცინო მეცნიერებების კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კავშირის განსაზღვრა სხეულის კომპოზიციას და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მდგომარეობის მანევრებლებს შორის.

რანდომულად შერჩეულია სხვადასხვაგვარი აღ-

ნაგობის $42,5 \pm 5,4$ წლის ასაკის ქალები. სხეულის პარამეტრები შესწავლილია სასწორი-ანალიზატორის Tanita BC-601 (იაპონია) გამოყენებით, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მდგომარეობა კი - ენდოთელიუმის ფუნქციის გათვალისწინებით რეოგრაფის "რეოკომი" (KHAI-Medica) გამოყენებით და გულის რიტმის ვარიაბელობის კვლევით ელექტროკარდიოგრაფით "კარდიოლაბი" (KHAI-Medica, უკრაინა).

ვისცერული ცხიმის მანევრებელი დადებითად კორელირებდა სარეგულაციო სისტემების დაძაბვის მანევრებელთან და უარყოფითად - ენდოთელიუმის ფუნქციის მანევრებელთან. ცხიმის შემცველობა კიდურებსა და სხეულზე დადებითად კორელირებდა გულის რიტმის ვარიაბელობასთან, ხოლო კუნთების შემცველობა ვისცერულ ცხიმთან - უარყოფითად. ენდოთელიუმის ფუნქციის მანევრებელი ჯგუფებში გულის რეგულაციის სხვადასხვა ხარისხით სარწმუნოდ არ განსხვავდება. ვისცერული ცხიმის ყველაზე მაღალი შემცველობა აღინიშნა ჯგუფში ენდოთელიური დისფუნქციით და სარეგულაციო მექანიზმების ზომიერი დაძაბვით.

ვისცერული ცხიმის შემცველობამ შესაძლოა გამოიწვიოს ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუარესება და სარეგულაციო მექანიზმების დაძაბვის ინტენსიურობის ზრდა. თუმცა, სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ენდოთელიუმის ფუნქციასა და სარეგულაციო მექანიზმების დაძაბვას შორის სხვადასხვა ჯგუფში დადგენილი არ არის. ენდოთელიური დისფუნქციით ჯგუფში ვისცერული ცხიმის უფრო მაღალი მანევრებლების მიუხედავად, სარეგულაციო სისტემების არასაკმარისი ადაპტაციის ჯგუფში ენდოთელიური დისფუნქცია არ დადგინდა.

ამდენად, ავტორები გამოთქამენ მოსაზრებას, რომ გულის რიტმის ვარიაბელობა საკმარის დამოკიდებული და ცვლადი პარამეტრია, რომელიც არ მოქმედებს ენდოთელიურ ფუნქციაზე. კლინიკურ პრაქტიკაში შესაძლოა ვისცერული ცხიმის გაზომვა და მისი შემცველობის კორექცია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების პროფილაქტიკისათვის ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესების, ასევე გულის რიტმის ვარიაბელობის მანევრებლების ნორმალიზების თვალსაზრისით ქალებში.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ НА ОСНОВАНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Усыченко Е.Н., Усыченко Е.М.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, Украина

Парентеральные вирусные гепатиты ввиду значительной распространенности, формирования хронических заболеваний печени, риска развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в Украине и в мире [2,3,10].

Согласно современным данным ВОЗ, число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире составляет 130-150 млн. населения. От неблагоприятных исходов ХГС - цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, ежегодно умирают 350-500 тыс. больных [4,13].

Известно, что фиброз печени опосредован активированными звездчатыми клетками совместно с портальными фибробластами и миофибробластами, что приводит к накоплению коллагена и других белков внеклеточного матрикса [1,5]. Развитие фиброза печени вызвано нарушением равновесия процессов образования и деградации компонентов внеклеточного матрикса. Ряд биологически активных веществ также оказывает влияние на активацию звездчатых клеток: некоторые цитокины (IL-1, TNF- α , TGF- β), оксид азота, эндотелин и тромбоцитарный фактор [5].

В последние годы проведены многочисленные исследования генетических полиморфизмов у больных с ХГС, включающих гены различных систем. Показано значение полиморфизма генов PAAC, генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов и эндотеалиальной дисфункции [7,11,12].

В регуляции иммунного ответа значимую роль играют цитокины как медиаторы межклеточного взаимодействия. Функционирование цитокиновой системы определяется многими факторами, в том числе и генетическими [6,9].

Особая значимость придается полиморфизму генов цитокинов, контролирующих процессы апоптоза, воспаления, скорость прогрессирования фиброза печени, функциональное состояние эндотелия. Полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов является молекулярной основой функционирования цитокинов [6,8]. Однако, окончательно не установлено, какие мутации каких цитокинов имеют решающее значение в прогрессировании фиброза печени у больных ХГС.

Результаты исследований по определению ассоциации полиморфных вариантов генов иммунной системы с морфологическими особенностями течения ХГС часто противоречивы, что, по всей вероятности, связано с изучением отдельных полиморфных маркеров. Целесообразно изучение комбинации полиморфизма генов-кандидатов в этнически однородной группе.

Целью исследования явилось определение взаимосвязи полиморфизма генов *IL-4* (*rs2243250*), *IL-10* (*rs1800896*) и *TNFA* (*rs1800620*), *SMAD 7* (*rs4939827*) и степени фиброза печени для создания прогностической шкалы.

Материал и методы. В дпнное пилотное исследование включено 100 пациентов с хроническим гепатитом С, женщин - 44 (44%), мужчин - 56 (56%), проживающих в Одесском регионе. Пациенты отобраны методом случай-

ной выборки. Критериями исключения из исследования являлись: наркомания и алкоголизм и ВИЧ-инфекция. Длительность течения хронического гепатита не превышала 10 лет.

Пациентами, включенными в пилотное исследование, подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Методология осуществления наблюдения полностью соответствовала требованиям комитета по биоэтике ОНМедУ (протокол №179 от 19.11.2010 г.).

Обследование проводилось в амбулаторных условиях (гепатоцентр КНП «Одесская городская клиническая инфекционная больница»). Для подтверждения диагноза вирусного гепатита применены традиционные биохимические тесты (повышение активности АсАТ и АлАт, определение содержания общего билирубина и его фракций). Методом ПЦР произведено количественное и качественное определение RNA HCV.

Группа контроля представлена 30 практически здоровыми лицами в возрасте $32 \pm 1,05$ года. Количество женщин и мужчин было одинаковым (15 мужчин и 15 женщин).

Аллельный полиморфизм генов цитокинов определен в научно-исследовательской лаборатории «Немецкий диагностический центр им. Св. Павла» методом амплификации необходимых участков генома (ПЦР). Использованные структура праймеров и параметры температурных циклов изложены в геномной базе данных GenBank.

Оценка стадии фиброза печени по шкале METAVIR проведена методом неинвазивной диагностики Fibrotest, которая является альтернативой пункционной биопсии печени.

Для обработки результатов исследования создана матрица данных в виде электронных таблиц «Excel». Дальнейший статистический анализ проводился на персональной ЭВМ с применением пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» и «GraphPadInStat». При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в двух разных группах использовался точный двусторонний критерий Фишера Р (F2) и критерий Пирсона χ^2 , (P) для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

Результаты и обсуждение. Изучение частоты встречаемости аллельных полиморфизмов генов цитокинов *IL-4* (*rs2243250*), *IL-10* (*rs1800896*) и *TNFA* (*rs1800620*), *SMAD 7* (*rs4939827*) у больных вирусным гепатитом С и у здоровых лиц выявило существенные различия (таблица 1).

В контрольной и исследуемой группах преобладал гомозиготный генотип *CC IL-4* (*rs2243250*) - 88% и 60%, соответственно. Обнаружена статистически достоверная разница встречаемости генотипа *CC IL-4* (*rs2243250*) у здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С ($p < 0,05$) и разница встречаемости гетерозиготного генотипа *CT IL-4* (*rs2243250*) у здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С ($p < 0,01$).

В контрольной группе преобладал гомозиготный генотип *GG IL-10* (*rs1800896*) - 48%, в исследуемой группе - гетерозиготный генотип *GA IL-10* (*rs1800896*) - 53%. Обнаружена статистически достоверная разница встречаемости геноти-

Таблица 1. Распределение частот генотипов у больных хроническим вирусным гепатитом С и у здоровых лиц

IL-4 (rs2243250)						
Генотип/ аллель	Контрольная группа (n = 30)	частота (%)	больные ХГС (n = 100)	частота (%)	χ^2	уровень значимости
CC	26	88	66	66	4,77	p < 0,05
TC	2	6	30	30	6,78	p < 0,01
TT	2	6	4	4	0,32	p > 0,05
IL-10 (rs1800896)						
GG	14	48	19	19	9,33	p < 0,05
GA	8	26	53	53	6,44	p < 0,05
AA	8	26	28	28	0,02	p > 0,05
TNF- α (rs1800620)						
GG	27	91	19	19	50,88	p < 0,001
GA	2	6	77	77	47,88	p < 0,001
AA	1	3	4	4	0,028	p > 0,05
SMAD 7 (rs4939827)						
CC	21	54	21	21	14,36	p < 0,001
CT	6	15	56	56	18,73	p < 0,001
TT	12	31	23	23	0,90	p > 0,1

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между аллельными вариантами определенных генов цитокинов и степенью фиброза у больных ХГС

	IL-4 (rs2243250)	IL-10 (rs1800896)	TNF- α (rs1800620)	SMAD 7 (rs4939827)	Степень фиброза
IL-4 (rs2243250)	1,000	0,043	-0,296**	0,203*	0,478**
IL-10 (rs1800896)	0,043	1,000	0,055	0,125	0,076
TNF- α (rs1800620)	-0,296**	0,055	1,000	-0,096	-0,394**
SMAD 7 (rs4939827)	0,203*	0,125	-0,096	1,000	0,418*
Степень фиброза	0,478**	0,076	-0,394**	0,418*	1,000

** - p<0,01; * - p<0,05

Таблица 3. Количество пациентов с протективными и профибротическими генотипами исследуемых полиморфизмов

Аллели	CC IL-4	CT IL-4	TT IL-4	GG TNF- α	GA TNF- α	AA TNF- α	CC SMAD	CT SMAD	TT SMAD
баллы	1	0	-1	-1	0	1	1	0	-1
количество больных (%)	67	29	4	19	77	4	21	56	23

па GG IL-10 (rs1800896) у здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С (p<0,05), а также разница встречаемости гетерозиготного генотипа GA IL-10 (rs1800896) у здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С (p<0,05).

В контрольной группе преобладал гомозиготный генотип GG TNF- α (rs1800620) - 91%, в исследуемой группе – гетерозиготный генотип GA TNF α (rs1800620) - 77%. Обнаружена статистически достоверная разница встречаемости генотипа GG TNF- α (G308A) у здоровых лиц и больных ХГС (p<0,001) и разница встречаемости гетерозиготного генотипа GA TNF- α (rs1800620) у здоровых лиц и больных хроническим гепатитом С (p<0,001).

В контрольной группе преобладал гомозиготный генотип CC SMAD 7 (rs4939827) - 54%, в исследуемой – гетерозиготный генотип CT SMAD 7 (rs4939827) - 56%. Обнаружена статистически достоверная разница частоты встречаемости генотипов CT SMAD 7 (rs4939827) (гетерозигота) и CC SMAD 7 (rs4939827) (нормальная гомозигота) у здоровых лиц и больных ХГС. Для выявления связи степени фиброза печени с определенными генотипами IL-4 (rs2243250), IL-10 (rs1800896), TNF- α (rs1800620), SMAD 7 (rs4939827) все пациенты с хроническим гепатитом С распределены на 3 группы в соответствии со степенью фиброза. В группе больных хроническим гепатитом С преобладали пациенты с ми-

нимальной степенью фиброза (F0-F1) – 46%, относительное количество пациентов с умеренно выраженным фиброзом (F2) составило 31%, а пациентов с максимальной степенью фиброза (F3) – 23%.

Взаимосвязь степени фиброза печени и аллельного полиморфизма генов и связь между отдельными генотипами цитокинов оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (таблица 2).

Установлены следующие корреляционные связи:

- умеренная прямая корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами *IL-4* (*rs2243250*), $p < 0,05$; меньшая степень фиброза наблюдается у носителей генотипа *CC IL-4* (*rs2243250*), большая степень фиброза – у носителей генотипа *TT IL-4* (*rs2243250*);

- умеренная обратная корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами *TNF-α* (*rs1800620*), $p < 0,05$; меньшая степень фиброза наблюдается у носителей генотипа *GG TNF-α* (*rs1800620*), большая степень фиброза – у носителей генотипа *AA TNF-α* (*rs1800620*);

- умеренная прямая корреляционная связь между степенью фиброза и генотипами *SMAD family member 7* (*rs4939827*), $p < 0,05$; меньшая степень фиброза наблюдается у носителей генотипа *CC SMAD family member 7* (*rs4939827*), большая степень фиброза – у носителей генотипа *TT SMAD family member 7* (*rs4939827*);

- слабая обратная корреляционная связь между генотипами *IL-4* (*rs2243250*) и *TNF-α* (*rs1800620*), $p < 0,01$; генотип *CC IL-4* (*rs2243250*) чаще всего комбинируется с генотипом *GG TNFα* (*rs1800620*).

В результате изучения аллельного полиморфизма генов цитокина *IL-4* (*rs2243250*) установлено, что гомозиготный генотип *CC IL-4* (*rs2243250*) определяется преимущественно у больных ХГС со степенью фиброза F0-F1, а гомозиготный генотип *TT IL-4* (*rs2243250*) – у больных ХГС со степенью фиброза F3.

Изучение аллельного полиморфизма генов цитокина *TNFα* (*rs1800620*) выявило, что гомозиготный генотип *GG TNFα* (*rs1800620*) обнаруживается преимущественно у больных ХГС со степенью фиброза F0-F1, а гомозиготный генотип *AA TNFα* (*rs1800620*) – у больных ХГС со степенью фиброза F3.

В результате изучения аллельного полиморфизма генов *SMAD family member 7* (*rs4939827*) установлено, что гомозиготный генотип *CC SMAD family member 7* (*rs4939827*) определяется преимущественно у больных ХГС со степенью фиброза F0-F1, а гомозиготный генотип *TT SMAD family member 7* (*rs4939827*) – у больных ХГС со степенью фиброза F3.

Предполагается, что генотипы *CC IL-4* (*rs2243250*), *GG TNF-α* (*rs1800620*), *CC SMAD family member 7* (*rs4939827*) имеют протективное влияние на течение хронического гепатита С, так как они установлены у больных ХГС с меньшей степенью фиброза. Гомозиготные генотипы *TT IL-4* (*rs2243250*), *AA TNF-α* (*rs1800620*), *TT SMAD family member 7* (*rs4939827*) имеют профибротическое влияние на течение хронического гепатита С, так как они установлены у больных HCV с большей степенью фиброза.

Для создания прогностической шкалы суммированы протективные и профибротические генотипы у каждого отдельного пациента. Для упрощения суммирования проведено кодирование: каждому профибротическому генотипу присвоен «-1» балл, каждому протективному – «+1» балл, далее просуммированы вместе все варианты генотипов.

Чем большее количество баллов у пациента, тем меньше вероятность развития фиброза высокой степени. В группе больных ХГС получены следующие результаты (таблица 3).

Предложенное изобретение за счет комплексной оценки аллельного полиморфизма генов и степени фиброза печени позволяет с высокой степенью достоверности оценить индивидуальный риск прогрессирования болезни, спрогнозировать течение заболевания на ранних этапах и определить тактику ведения больного. Способ прост в использовании, может быть автоматизированным и не требует больших финансовых затрат, позволяет создать персонализированный подход в лечении больного.

Финансирование. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней «Исследование патологических и иммунологических нарушений у больных хроническими гепатитами различной этиологии и при TORCH-инфекциях» 0108 U01 104.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Болезни печени: патогенетическая роль кишечного микробиома и потенциал терапии по его модуляции. Тер. архив. 2017; 8: 120-127. doi: 10.17116/terarkh2017898120-128.
2. Bruno S., Di Marco V., Iavarone M., Roffi L., Crosignani A., Calvaruso V., Aghemo A., Cabibbo G., Viganò M., Voccaccio V., Craxi A., Colombo M., Maisonneuve P. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. J. Hepatol. 2016; 64(6): 1217-1223. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.034
3. Buonfiglioli F. Abstract LBP506. The International Liver Congress. Barcelona, Spain. J. Hepatol. 2016; 64(1) doi:10.1016/s0168-8278(15)00686-8
4. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Тер. архив. 2015; 11: 5-10 DOI:10.17116/terarkh201587115-10
5. Friedman L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: concept to treatment. Journal of Hepatology. 2015; 62: 15-25. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.039.
6. Patin E., Kutalik Z., Guergnon J., Bibert S., Nalpas B., Jouanguy E., Munteanu M., Bousquet L., Argiro L., Halfon P., Bolland A., Müllhaupt B., Semela D., Dufour J.F., Heim M.H., Moradpour D., Cerny A., Malinverni R., Hirsch H., Martinetti G., Suppiah V., Stewart G., Booth D.R., George J., Casanova J.L., Bréchet C., Rice C.M., Talal A.H., Jacobson I.M., Bourlière M., Theodorou I., Poynard T., Negro F., Pol S., Bochud P.Y., Abel L. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. Gastroenterology. 2012; 143: 1244–1252.
7. Plompen E.P., Darwish Murad S., Hansen B.E., Loth D.W., Schouten J.N., Taimr P., Hofman A., Uitterlinden A.G., Stricker V.H., Janssen H.L., Leebeek F.W. Prothrombotic genetic risk factors are associated with an increased risk of liver fibrosis in the general population: The Rotterdam Study. J. Hepatology. 2015; 63 (6): 1459-65. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.026.
8. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: руководство для врачей / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова, А.Е. Борисов, В.А. Кашенко; под ред. А.Г. Рахмановой. – СПб.: Спецлит, 2016. – 380 с.
9. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении болезней человека. СПб: Фолиант, 2018. 516 с.

10. Spradling P.R., Rupp L., Moorman A.C., Lu M., Teshale E.H., Gordon S.C., Nakasato C., Boscarino J.A., Henkle E.M., Nerenz D.R., Denniston M.M., Holmberg S.D. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence. *Clin.Infect.Dis.* 2012; 55 (8): 1047-55. DOI: 10.1093/cid/cis616
11. Старостина Е.Е., Самоходская Л.М., Розина Т.П., Краснова Т.Н., Яровая Е.В. Роль полиморфных маркеров генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов в прогрессировании фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. *Тер. архив.* 2016; 8: 93-98. doi: 10.17116/terarkh20168893-98
12. Таратина О.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Прогнозирование скорости развития фиброза печени у больных хроническим гепатитом С на основе комбинации генетических и средовых факторов. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45 (5): 392-407 doi: org/10.18786/2072-0505-2017-45-5-392-407.
13. Toyoda H., Kumada T., Tada T., Kiriya S., Tanikawa M., Hisanaga Y., Kanamori A., Kitabatake S., Ito T. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 7: 1183-1189. doi:10.1111/jgh.12915
14. Анализ полиморфизма генов IL-10 и IL-4 у больных хроническим гепатитом С / Е.Н. Усыченко // Проблемы військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Вип. 44, Т.2. - Київ., 2015. – С.372-376.
15. Усыченко Е.Н. Ассоциация генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF и стадии фиброза у больных ХГС / *Вестник Казахского медицинского университета.* – №4. – 2015. – С. 83-85.

SUMMARY

MODEL FOR PREDICTING THE PROGRESSION OF LIVER FIBROSIS BASED ON BIOCHEMICAL AND GENETIC CRITERIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Usychenko K., Usychenko O.

Odessa National Medical University, Department of Infectious Diseases, Ukraine

Parenteral viral hepatitis is one of the most pressing medical and social problems, both in Ukraine and in the world, due to its high prevalence, the formation of chronic liver diseases, high risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

The purpose of the study was to investigate the relationship between IL-4 (rs2243250), IL-10 (rs1800896) and TNF α (rs1800620), SMAD 7 (rs4939827) gene polymorphisms, and the degree of liver fibrosis to create a prognostic scale.

A pilot study included 100 patients with chronic hepatitis C. Non-invasive Fibrotest, an alternative to puncture liver biopsy, was used to assess the degree of morphological changes.

It has been suggested that the genotypes of CC IL-4 (rs2243250), GG TNF α (rs1800620), CC SMAD family member 7 (rs4939827) and have a protective effect on the course of chronic hepatitis C, as they are established in patients with HCV with less fibrosis. Homozygous genotypes of TT IL-4

(rs2243250), AA TNF α (rs1800620), TT SMAD family member 7 (rs4939827) have a pro-fibrotic effect on the course of chronic hepatitis C, as they are established in patients with high-fibrosis HCV.

To create a prognostic scale, the projective and profibrotic genotypes of each individual patient were summarized. To simplify the summation, coding was performed: each pro-fibrotic genotype was assigned a -1 point, each protective one a +1 mark, and then all genotype variants were summed together. The higher the score in a patient, the lower the likelihood of developing high-grade fibrosis.

Comprehensive assessment of allelic gene polymorphism and degree of liver fibrosis allows to estimate with high degree of certainty the individual risk of disease progression, to predict the course of the disease in the early stages and to plan the tactics of patient management.

Keywords: chronic hepatitis C, allelic gene polymorphism, IL-4, IL-10, TNF α , SMAD family member 7, degree of liver fibrosis, prognosis scale.

РЕЗЮМЕ

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ НА ОСНОВАНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Усыченко Е.Н., Усыченко Е.М.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, Украина

Цель исследования - определить взаимосвязь полиморфизма генов IL-4 (rs2243250), IL-10 (rs1800896), TNF- α (rs1800620), SMAD 7 (rs4939827) и степени фиброза печени для разработки прогностической шкалы.

В пилотное исследование включены 100 пациентов с хроническим гепатитом С. Для оценки степени морфологических изменений использован метод неинвазивной диагностики Fibrotest, что является альтернативой пункционной биопсии печени.

Делается предположение, что генотипы CC IL-4 (rs2243250), GG TNF α (rs1800620), CC SMAD family member 7 (rs4939827) имеют протективное влияние на течение хронического гепатита С, так как они установлены у больных HCV с меньшей степенью фиброза. Гомозиготные генотипы TT IL-4 (rs2243250), AA TNF α (rs1800620), TT SMAD family member 7 (rs4939827) имеют профибротичное влияние на течение хронического гепатита С, так как они установлены у больных HCV с большей степенью фиброза.

Для создания прогностической шкалы суммированы проективные и профибротичные генотипы у каждого отдельного пациента. Для упрощения суммирования проведено кодирование: каждому профибротичному генотипу присвоен «-1» балл, каждому протективному - «+1» балл, далее суммированы все варианты генотипов. Чем больше баллов определяется у пациента, тем меньше вероятность развития фиброза высокой степени.

Комплексная оценка аллельного полиморфизма генов и степени фиброза печени позволяет с высокой степенью достоверности оценить индивидуальный риск прогрессирования болезни, спрогнозировать течение заболевания на ранних этапах и спланировать тактику ведения больного.

რეზიუმე

ღვიძლის ფიბროზის პროგრესის პროგნოზირების მოდელი ბიოქიმიური და გენეტიკური კრიტერიუმების საფუძველზე პაციენტებში ქრონიკული C ჰეპატიტით

ე.ნ. უსინენკო, ე.მ. უსინენკო

ოდეისის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა კათედრა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ურთიერთკავშირის განსაზღვრა გენების IL-4 (rs2243250), IL-10 (rs1800896) და TNF-α (rs1800620), SMAD 7 (rs4939827) პოლიმორფიზმს და ღვიძლის ფიბროზის ხარისხს შორის ამ უკანასკნელის პროგნოზული შკალის შემუშავების მიზნით.

პილოტურ კვლევაში ჩართული იყო 100 პაციენტი ქრონიკული C ჰეპატიტით. მორფოლოგიური ცვლილებების ხარისხის განსაზღვრისათვის გამოყენებული იყო არაინვაზიური დიაგნოსტიკის მეთოდი Fibrotest, რაც წარმოადგენს ღვიძლის პუნქციური ბიოფსიის ალტერნატივას.

ავტორები ვარაუდობენ, რომ გენოტიპებს CC IL-4 (rs2243250), GG TNFα (rs1800620), CC SMAD family

member 7 (rs4939827) აქვთ პროტექტორული გავლენა ქრონიკული C ჰეპატიტის მიმდინარეობაზე, რადგანაც ისინი აღინიშნება HCV-პაციენტებში ფიბროზის ნაკლები ხარისხით. პოლიმორფული გენოტიპებს TT IL-4 (rs2243250), AA TNFα (rs1800620), TT SMAD family member 7 (rs4939827) აქვთ პროფიბროზული გავლენა ქრონიკული C ჰეპატიტის მიმდინარეობაზე, რადგანაც ისინი აღინიშნება HCV-პაციენტებში ფიბროზის მეტი ხარისხით.

პროგნოზული სკალის შექმნის მიზნით სუმირებული პროტექტორული და პროფიბროზული გენოტიპები ცალკეულ პაციენტში. სუმირების გაადვილებისათვის ჩატარებულია კოდირება: თითოეულ პროფიბროზულ გენოტიპს მიენიჭა “-1” ქულა, თითოეულ პროტექტორულს – “+1” ქულა; შემდეგ შეჯამდა გენოტიპების ყველა ვარიანტი. რაც მეტი ქულა განისაზღვრება თითოეულ პაციენტში, მით ნაკლებია ღვიძლის მაღალი ხარისხის ფიბროზის განვითარების ალბათობა.

გენების ალელური პოლიმორფიზმის და ღვიძლის ფიბროზის ხარისხის კომპლექსური შეფასება იძლევა დაავადების პროგრესირების ინდივიდური რისკის მაღალი სარწმუნოებით შეფასების, დაავადების მიმდინარეობის ადრეულ სტადიებზე პროგნოზირების და დაავადების მართვის ტაქტიკის დაგეგმვის საშუალებას.

PREVENTIVE MEASURES FOR ARTERIAL HYPERTENSION RISK FACTORS AMONG MEDICAL STAFF OF FEOFANIYA CLINICAL HOSPITAL OF STATE MANAGEMENT DEPARTMENT

Gordienko L.

Feofaniya Clinical Hospital of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

It is known that arterial hypertension (AHT) in the structure of general morbidity and mortality occupies one of the leading positions. About 25% of the world's adult population suffers from AHT, the global hypertension involvement in the world is to increase to 1.5 billion people in 2025 (World Health Organization, 2011). 7.6 million cases of premature deaths (about 13.5% out of total cases), 54% of strokes and 47% of events caused by ischemic heart disease develop due to high blood pressure (BP) [7].

In Ukraine, there are almost 12 million hypertensive people that is up to 30% of the adult population. Unfortunately, only 60% of people are aware of the presence of high BP, 50% out of them stick to medical treatment during one month, only 14% of the AHT patients follow permanent treatment regimen. In addition to significant cardiovascular events and urinary tract complications, AHT causes premature senescence and cognitive decline; it is a comorbidity associated with obesity, diabetes and atherosclerosis [8].

In the structure of cardiovascular diseases arterial hypertension (AHT) ranks high as it leads to serious complications, contributes to the development of cerebrovascular accident (CVA) and ischemic heart disease (IHD) that often results in disability and mortality of the population.

AHT is one of the most common cardiovascular diseases in Ukraine and in the whole world. In 30-40% of Ukrainian adult population blood pressure exceeds 140/90 mmHg. This is due

to the fact that AHT in many respects causes high cardiovascular morbidity and mortality; it is characterized by substantial prevalence and, at the same time, the lack of adequate control at a population scale. Even in countries with high-level healthcare outcomes this figure does not exceed 25-27% while in Ukraine only 5.7% in men and 17.5% in women have adequately controlled blood pressure (BP). The severeness of AHT lies in the fact that quite often it is not clinically apparent and leads to the development of significant cardiovascular events - ischemic heart disease, cerebrovascular accident, premature disability and life expectancy decline.

Epidemiological researches conducted in different departments of Feofaniya Clinical Hospital in recent 5 years suggest extremely wide AHT involvement. According to the data of the representative extract survey the age-standardized prevalence of arterial hypertension at the hospital is 30.3% among men and 41.41% among women. 37.1% of men and 58.9% of women are aware of their disease presence, 21.6% of men and 45.7% of women are medically treated, and only 5.7% of men and 17.5% of women get effective treatment. However, these values vary greatly depending on the department they work at. It is concluded that AHT is the most frequently registered in the departments of anesthesiology and neurology.

Hypertension prevalence among young people is of particular concern. They are poorly informed about the disease presence or

Table. Over the last two years

Subscale	Low level		Moderate level		High level	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Emotional exhaustion	54	64	27	23	20	14
Depersonalization	73	82	16	12	12	7
Reduction of personal achievements	55	66	32	27	14	8

do not attach importance to AHT. Blood pressure control of the working-age population is considered to be one of the key links in the system of preventive measures carried out in relation to major cardiovascular diseases.

The incidence of AHT among village residents is recorded with steadily increasing frequency. In Kyiv oblast it occurs in 30% of men and 38-41% of women among village residents in the age group of 35-60 years.

Similar work is carried out among medical staff in the age group of 20-59 years. AHT is found in 34.2% of the surveyed who work at night.

However, despite the abundance of publications on the AHT prevalence among the population only a few researches are devoted to this problem among medical staff. The prevalence of hypertension and its risk factors among medical staff of Feofaniya Clinical Hospital is studied for the first time.

Research Aim - set out the system of preventive measures for the prevalence of arterial hypertension risk factors and life quality according to different somatotypes and psychological profiles of the medical staff cohort of Feofaniya Clinical Hospital.

Material and methods. To identify the prevalence of hypertension and its risk factors among Feofaniya Clinical Hospital medical staff who have different somatotypes.

To study the commitment of medical workers to medical pharmacotherapy, its regularity and effectiveness.

To research psychological peculiarities of Feofaniya Clinical Hospital medical staff depending on the levels of blood pressure and somatotype.

To determine the influence of socio-psychological maladaptation on life quality of the patients with AHT among medical workers.

The prevalence of hypertension is studied for the first time and stratification of risk factors for cardiovascular disease among urban population is conducted; Feofaniya Clinical Hospital medical staff adherence to antihypertensive therapy and its effectiveness is studied.

For the first time, somatotype extension of the organized population of medical workers is surveyed and specific gravity of arterial hypertension prevalence in each somatotype with frequency partition of risk factors is determined.

For the first time, urban population psychological peculiarities of Feofaniya Clinical Hospital medical staff and their influence on life quality are examined, frequency of socio-psychological maladaptation is revealed.

The system of preventive measures for AHT among medical workers is developed in terms of anthropometric values, the frequency of risk factors occurrence and peculiarities of psychological status.

Results and discussion. Heart, vessel, kidney and brain involvements head the list of AHT complications. To reduce the number of patients with arterial hypertension and its complicated forms, improve their life quality and prevent risk factors (RF) of this pathology special national measures are required. Currently three strategies of preventive measures are distinguished: population, high risk and secondary prevention.

The study includes 201 doctors out of whom 51 subjects are

women (25,37%) and 150 subjects are men (74,63%). Mean age of the medical staff is 47. Doctors' working experience is 5-10 years. In the group of employed individuals 71 (35,32%) subjects suffer from AHT, out of these 30 (14,93%) are men and 41 (30,39%) are women. Stage 1 hypertension is found in 46 cases (22,88%), out of these 30 (14,92%) are women and 16 (7,96%) are men. 25 (12,44%) individuals have stage 2 hypertension that is equally found among men (5 cases, 2,59%) and women (20 cases, 9,95%).

The success of individual prevention depends on timely detection of people with RF and the introduction of preventive treatment. Secondary prevention is to identify individuals with early stages of the disease and to conduct medical and preventive treatment. Taking into consideration significant prevalence of cardiovascular diseases population strategy should have a dominant role, but due to socio-political and economic factors in Ukraine its implementation in most cases is superficial and inconsistent. That is why at the regional level the most popular and available preventive strategies are healthy lifestyle, high-risk strategy (preventive medical examination) and secondary prevention (medical treatment).

Polish program "Sopkard" developed by scientists at Gdańsk Medical Academy and based on the experience of Swedish colleagues can be considered the example of individual prevention. The essence of the program is a long (for 10 years) preventive intervention aimed at 40- and 50-year-old residents focused on timely detection of AHT, diabetes and hypercholesterolemia, implementation of measures for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases [22].

North Karelia Project was introduced in Finland. Within 20 years of project implementation the average blood cholesterol values in the population decreased by 13%, AHT values declined by 9%, propensity for tobacco use lowered by 15%. Over the course of the study mortality from CHD among men dropped by 68%, from lung cancer by 71% and total mortality by 49%; life expectancy for this period increased by 10 years. In Ukraine life expectancy in 1970 exceeded the indicated values in Finland, in 1991 the average value in Ukraine was 6 years less than that in Finland in 2007.

Preventive programs in the above-mentioned countries were designed for 10-20 years. Implementation of health development programs in these countries consisted of two components: formation of healthy lifestyle and development of primary medical assistance with the priorities for the preventive component of health care.

One of the most major problems with implementation strategies was to provide provide a background for healthy lifestyle of the population (Table).

Conclusions. Data on AHT prevalence is necessary for planning of measures for secondary prevention of cardiovascular diseases.

The obtained data on the prevalence of risk factors in the population of medical staff is essential for planning of measures for primary AHT prevention.

Psychological testing data of hypertensive patients determine patients' life quality.

The prevalence of arterial hypertension and risk factors both among medical staff and unorganized population is quite high accompanied with low awareness on the disease and poor treatment effectiveness.

High values of SMOL test in hypertensive patients on the scale of neurotic triad (1, 2, 3), 6 (paranoia), 7 (psychasthenia) and 8 (schizoid) are combined with strongly marked decline in the quality of life.

Megalosomal somatotype is the predictor of arterial hypertension development among medical staff.

REFERENCES

1. Abou R., Leung M., Khidir M.J.H. et al. Influence of Aging on Level and Layer-Specific Left Ventricular Longitudinal Strain in Subjects Without Structural Heart Disease // *Amer. J. Cardiology.*– 2017.– Vol. 120 (11).– P. 2065–2072. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.027.
2. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A. et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // *J. Clin. Oncol.*– 2017.– Vol. 35.– P. 893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
3. Avila M.S., Ayub-Ferreira S.M., de Barros Wanderley M.R. J. et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy related cardiotoxicity: the CECCY trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71.– P. 2281–2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049.
4. Badano L.P., Kolias T.J., Muraru D. et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2018.– Vol. 19 (6).– P. 591–600. doi: 10.1093/ehjci/jej042.
5. Captieux M., Pearce G., Parke H.L. et al. Supported self-management for people with type 2 diabetes: a metareview of quantitative systematic reviews // *BMJ Open.*– 2018.– Vol. 8. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024262.
6. Cardinale D., Ciceri F., Latini R. et al. ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial // *Eur. J. Cancer.*– 2018.– Vol. 4.– P. 126–137.
7. Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment / Ed. V.M. Kovalenko, M.I. Lutaya, Yu.M. Sirenko, OS Sychova, K. : Morion, 2018, 223 p.
8. Druzhilova O., Bethelva Yu., Kuznetsova T. /Obesity as a factor of cardiovascular risk: an emphasis on the quality and functional activity of adipose tissue / Druzhilova O., Bethelva Yu., Kuznetsova T. // *Russian cardiological journal.* - 2015. - No. 4 (120). - S. 111–117
9. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care // *Obesity Facts.*– 2019.– Vol. 12.– P. 40–66. doi: 10.1159/000496183.
10. Ermiş N. Comparison of left atrial volume and function in non-dipper versus dipper hypertensives: a real-time three-dimensional echocardiography study / N. Ermiş, Y.Ö. Otlu, A. Afşin [et al.] // *The Anatolian journal of cardiology.* — 2016. — Vol. 16(6). — P. 428-433. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2015.6569.
11. Hermida R.C. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults / R.C. Hermida, M.H. Smolensky, D.E. Ayala [et al.] // *Chronobiol. Int.* — 2015. — Vol. 32. — P. 1329-1342. DOI: 10.3109/07420528.2015.1113804.
12. Hyo Won Im, Sungju Jee, Sora Baek, Jung-Min Ahn Barriers to Outpatient Hospital-Based Cardiac Rehabilitation in Korean Patients With Acute Coronary Syndrome // *Ann. Rehabilitation Medicine.*– 2018.– Vol. 42, 11.– P. 154–165. doi: 10.5535/arm.2018.42.1.154.
13. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39, N 2. – P. 119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
14. John M. Flack. The New ACC/AHA Hypertension Guidelines for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / John M. Flack, David Calhoun Ernesto, L. Schiffrin // *American Journal of Hypertension.* – 2018. – Vol. 31. – Issue 2. – P. 133-135.
15. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– P. 2018.
16. Mahabadi A.A., Geisel M.H., Lehmann N. et al. Association of computed tomography-derived left atrial size with major cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study // *Intern. J. Cardiology.*– 2014.– Vol. 174 (2).– P. 318–323. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.068.
17. Rauch B., Davos C.H., Doherty P. et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS) // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2016.– Vol. 23, N 18.– P. 1914–1939. doi: 10.1177/2047487316671181.
18. Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) for the treatment of hypertension 2018: Trans. O. Sirenko; of sciences. ed. translation by Y. Sirenko // *Arterial hypertension.* - 2018 - 5 (61). - R. 58-156.
19. Sandesara P.B., Lambert C.T., Gordon N.F. et al. Cardiac rehabilitation and risk reduction: time to «rebrand and rein-vigorate» // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 65, N 4.– P. 389–395.
20. Servey J.T., Stephens M. Cardiac rehabilitation: improving function and reducing risk // *Am. Fam. Physician.*– 2016.– Vol. 94, N 1.– P. 37-43.
21. Sirenko Yu. On New European Recommendations for Hypertension after Their First Presentation (Comment) // *Arterial Hypertension.* - 2018 - 3 (59). - R. 19-22.
22. Timmis A. Atlas Writing Group (2017) European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39(7). – P. 508-579. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.

SUMMARY

PREVENTIVE MEASURES FOR ARTERIAL HYPERTENSION RISK FACTORS AMONG MEDICAL STAFF OF FEOFANIYA CLINICAL HOSPITAL OF STATE MANAGEMENT DEPARTMENT

Gordienko L.

Feofaniya Clinical Hospital of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

Studies conducted in various departments of “Feofania” Clinical Hospital over the past 5 years, indicate the extremely

widespread prevalence of arterial hypertension. According to a survey of a representative sample, the age-standardized prevalence of arterial hypertension in Feofania Clinical Hospital is 39.9% among men and 41.1% among women.

Purpose of the study - to determine preventive measures for the prevalence of arterial hypertension among the cohort of medical workers of the "Feofania" Clinical Hospital.

Among the complications of hypertension, the first places are occupied by lesions of the heart, blood vessels, kidneys, and brain. To reduce the number of patients with AH and its complicated forms, improve their quality of life, national measures are necessary to prevent risk factors (RF) for the development of this pathology. To date, three strategies are identified for preventive measures: population-based, high-risk, and secondary prevention.

201 doctors participated, including 51 women (25.37%) and 150 men (74.63%). The average age of employees is 47 years. Work experience of doctors is 5-10 years. Among the working population, hypertension affects 71 people (35.32%), men - 30 (14.93%), women - 41 (20.39%). AH I Art. - 46 (22.88%) employees, of which 30 (14.92%) are women and 16 (7.96%) are men. AH II Art. 25 doctors (12.44%), 5 (2.59%) of them are men, and 20 (9.95%) are women.

Having analyzed the medical and social factors, emotional exhaustion affecting the development and progression of AH among medical workers working in harmful working conditions, we can conclude that no risk factor can be considered in isolation from each other.

The success of individual prevention depends on the timely identification of people with RF and the introduction of preventive intervention. Secondary prevention consists of identifying individuals with early stages of the disease and conducting therapeutic and preventive measures.

One of the most important problems in the implementation of these strategies is to ensure a healthy lifestyle for the population.

The prevalence of arterial hypertension and risk factors among medical workers is quite high, as in the unorganized population, while there is a low awareness of their disease and low treatment efficiency.

Keywords: cardiovascular diseases, arterial hypertension, coronary heart disease, somatotype.

РЕЗЮМЕ

ПРОФИЛАКТИКА ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Гордиенко Л.Н.

Клиническая больница "Феофания" Государственного управления внутренними делами, Киев, Украина

Исследования, проведенные в различных отделениях клинической больницы «Феофания» в течение последних 5 лет, свидетельствуют о чрезвычайно широкой распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди врачей.

Цель исследования - разработка профилактических мероприятий по устранению случаев артериальной гипертензии среди когорты медицинских работников.

Среди осложнений АГ первое место занимает поражение сердца, сосудов, почек, головного мозга. Для уменьшения числа больных АГ и ее осложненных форм, улучшения ка-

чества жизни необходимы общегосударственные меры по профилактике факторов риска (ФР) развития данной патологии. На сегодняшний день для проведения профилактических мероприятий выделяют три стратегии: популяционная, высокого риска и вторичная профилактика.

В исследовании участвовали 201 врач, из них 51 (25,37%) женщина и 150 (74,63%) мужчин, средний возраст – 47 лет. Стаж работы врачей составил 5-10 лет. Среди работающего контингента АГ болеют 71 (35,32%) врач, из них мужчин - 30 (14,93%), женщин - 41 (20,39%): АГ I ст. - у 46 (22,88%) врачей, из них 30 женщины (14,92%) и 16 (7,96%) мужчин, АГ II ст. – у 25 (12,44%) врачей, из них 5 (2,59%) мужчин и 20 (9,95%) женщины.

Анализ медико-социальных факторов и эмоционального истощения, влияющих на развитие и прогрессирование АГ среди врачей, работающих во вредных условиях труда, выявил, что факторы риска в основном влияют на развитие заболевания в совокупности.

Успех индивидуальной профилактики зависит от своевременного выявления факторов риска и внедрения профилактического вмешательства. Основная задача вторичной профилактики заключается в выявлении ранних стадий заболевания и своевременном проведении лечебных и профилактических мероприятий.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что распространенность артериальной гипертензии и факторов риска среди медицинских работников достаточно высокая, отмечается низкая осведомленность о своем заболевании и как следствие несвоевременное лечение.

რეზიუმე

არტერიული ჰიპერტენზიის რისკის ფაქტორების პროფილაქტიკა მედიცინის მუშაკებში

ლ.გორდიენკო

კლინიკური საავადმყოფო "ფეოფანია", კიევი, უკრაინა

კლინიკური საავადმყოფო "ფეოფანია"-ს სხვადასხვა განყოფილებაში ბოლო 5 წლის განმავლობაში ჩატარებული კვლევების შედეგები მიუთითებს არტერიული ჰიპერტენზიის ძალიან ვართო გავცელების შესახებ ექიმებში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პროფილაქტიკური ღონისძიებების შემუშავება არტერიული ჰიპერტენზიის შემთხვევების თავიდან აცილებისათვის მედიცინის მუშაკების კოჰორტაში.

არტერიული ჰიპერტენზიის გართულებათა შორის პირველ ადგილზეა გულის, სისხლძარღვების, თირკმლების და თავის ტვინის დაზიანება. არტერიული ჰიპერტენზიით და მისი გართულებებით დაავადებულთა რაოდენობის შემცირებისათვის, მათი სიცოცხლის ხარისხის გაუმჯობესებისათვის აუცილებელია სახელმწიფო ღონისძიებების გატარება ამ პათოლოგიის განვითარების რისკ-ფაქტორების პროფილაქტიკისათვის. დღეს პროფილაქტიკური ღონისძიებების გატარებაში გამოიყოფა სამი სტრატეგია: პოპულაციური, მაღალის რისკისა და მეორადი პროფილაქტიკა. კვლევაში მონაწილეობდა 201 ექიმი, მათ შორის 51 (25,37%) - ქალი, 150 (74,63%) - მამაკაცი, საშუალო ასაკი – 47 წელი. ექიმების მუშაობის სტაჟმა შეადგინა 5-10 წელი. მომუშავე კონტინგენტში არტერიული ჰიპ-

ერტენზიით დაავადებული იყო 71 (35,32%) ექიმი, მათ შორის 30 (14,93%) - მამაკაცი, 41 (20,39%) - ქალი: I ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზია - 46 (22,88%), მათ შორის 30 (14,92%) - ქალი, 16 (7,96%) - მამაკაცი; II ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზია - 25 (12,44%), მათ შორის 20 (9,95%) - ქალი, 5 (2,59%) - მამაკაცი.

შრომის მავნე პირობებში მომუშავე ექიმებს შორის არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებასა და პროგრესირებაზე მოქმედი სამედიცინო-სოციალური ფაქტორებისა და ემოციური გამოფიტვის განალიზების შემდგომ, ავტორები დაასკენიან, რომ არც ერთი რისკ-ფაქტორი არ შეიძლება ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად იყოს განხილული.

ინდივიდუური პროფილაქტიკის წარმატება დამოკიდე-

ბულია რისკ-ფაქტორების მქონე პირების დროულ გამოვლენასა და პროფილაქტიკური ჩარევის განხორციელებაზე. მეორადი პროფილაქტიკა გამოიხატება დაავადების ადრეული სტადიის გამოვლენაში და სამკურნალო-პროფილაქტიკური ღონისძიებების გატარებაში. ამ სტრატეგიების რეალიზების ერთ-ერთ მთავარ პრობლემას წარმოადგენს მოსახლეობის ჯანსაღი ცხოვრების წესის პირობების უზრუნველყოფა.

არტერიული ჰიპერტენზიისა და რისკის ფაქტორების გავრცელება მედიცინის მუშაკებს შორის საკმარისად მაღალია, ისევე როგორც არაორგანიზებულ პოპულაციაში; ამასთან, სახეზეა დაბალი გათვითცნობიერებულობა საკუთარი დაავადების შესახებ და მკურნალობის დაბალი ეფექტურობა.

MODERN APPROACHES IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B IN REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Nezgodia I., Moroz L., Singh Sh., Singh O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Coming into the third millennium, the world of medical science, in addition to its outstanding achievements in the field of public health, brought with it a number of unresolved problems. One of them World Health Organization (WHO) considers the problem of chronic liver disease such as chronic hepatitis B and C, which has recently become wide spread and also came into ten main causes of death worldwide [1]. In the "Global report of WHO about hepatitis" 2017 (WHO Global hepatitis report, 2017) is indicated that the overwhelming majority of these people, unable to make timely diagnosis and treatment, are at risk of slow development of chronic liver disease, cancer and death. The morbidity and mortality rate of this pathology is increasing and according to WHO experts, it will double by 2020. "Thus, in the present, said Dr Margaret Chan, Director-General of WHO [2], hepatitis is recognized as one of the main problems of public health that requires urgent actions".

Among chronic diffuse liver diseases, viral hepatitis B, which is a global medico-social problem that is associated with widespread prevalence in both adults and children, the tendency to chronic and the development of severe naturally occurring consequence (cirrhotic effects, hepatocellular carcinoma), is very important [3].

According to WHO experts, from 400 million up to 2 billion people are infected worldwide by hepatitis B virus [3]. Among them, 257 million people live with chronic hepatitis, 1.4 million people die each year from this pathology, which is equivalent to the total number of deaths from tuberculosis and HIV [4].

It should be noted that on a global scale, the prevalence of hepatitis B varies greatly in different regions of the world. It is 1.6% (15 million) of the population in the European Region, while 3.3% (21 million people) in the Eastern Mediterranean region [5].

The problem of chronic hepatitis B is extremely urgent in Ukraine as well. According to O.Golubovska's data [6], in the last decade, the prevalence of this pathology has increased

among the adult population. Ukraine is one of the regions with an average prevalence of chronic hepatitis B (HCV) in the population, with an average detection rate of HBsAg-carriers estimated at 2% [7]. According to official figures in Ukraine about 2 million people are suffering from chronic hepatitis. This problem is also relevant in the pediatric population [8-10]. The number of children suffering from chronic hepatitis in Ukraine had a tendency to increase. So, every year, there are 3,500 children which are registered with viral hepatitis B [11].

It should be noted that in the adult population acute hepatitis B is transformed into chronic in 10-15% of cases, while in the pediatric population this percentage is much higher and is 90%, especially at an early age [3,4]. What is especially dangerous in terms of severe disabling and sometimes fatal consequences (liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma). According to the literature sources [12,13] in children CHB is found in all age groups.

Recently, a special contingent of patients with chronic hepatitis which had appeared on the background of oncohematologic pathology had made its appearance in the practice of pediatric infectious diseases [14-17]. This group of patients are under the high risk of getting infected by viral hepatitis and includes children with hemophilia, malignant tumors of blood and lymphoid tissues [9,15]. High prevalence of viral hepatitis in patients with oncohematological diseases (OGD) is due to the intensity of parenteral interventions, massive haemotransfusions load, high frequency of invasive research methods [14].

The damaging of the liver by viral hepatitis in children with OGD has dualistic character [19]. Firstly, it is caused by a viral infection itself, and secondly, by a state immunosuppression resulting from oncopathology, prolonged hepatotoxic action of polychemotherapy (PCT), and other drugs which are used as concomitant therapy [18,19]. It has been established that the risk of hepatitis B virus infection in patients with OGD increases directly in proportion to the number of units of blood and its

preparations which had been obtained during transfusions [9].

The frequency of the prevalence of markers of viral hepatitis B (HBV) and C (HCV) among patients in hematology diseases varies widely from 3.9 to 97% according to data of different authors [9,15,20,21].

According to data of prof. Reisis A.R. [14], infectivity rate by viral hepatitis B and C in children with oncopathology reaches 79%. Due to the data of Kramarev S.O. [9], after examination of 151 patients with cancer, the markers of HBV-infection were found in 29.2% of children, HCV-infection in 70, 8% of patients. According to Belarussian author Romanova O.N. and her co-authors (2013), among the 806 patients with oncopathology that were treated at the Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, frequency of HBV-infected children was 42.2%, markers of HCV-infection were found in 28.1% of patients, mixed infection were established in 23.3% of patients. According to various authors, the vast majority of children with OGD are getting infected by hepatitis B and C viruses within the first year from the start of treatment for the underlying disease, actually during the period of maximum intensity of chemotherapy [15].

In conditions when 60-80% of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) presently are recovering, the development of hepatitis in these children is a very serious problem which sometimes makes it necessary to interrupt the treatment of the underlying disease and the threat of relapse. According to the literature data, that chemotherapy of OGD helps accelerate the replication of the virus and increases the risk of rapid progression of hepatitis [14, 15].

However, according to the most literature sources, the most frequently observed OGD patients have a latent subclinical course of HBV infection with the development of unicentric forms and a high degree of viral load [9, 10, 20, 22].

In children, the development of CHB on the background of oncopathology, in particular acute lymphoblastic leukemia, is accompanied by significant changes in the immune status (increasing of the level of CD 8+ cell, decreasing of CD 4+ cells and their ratio of CD 4+/CD 8+) [14,20,23]. According to some authors, the development of severe hepatitis on a background of chemotherapy is connected with the circulation of anti-HBe (+) of mutant strain of HBV [21]. This statement coincides with the results of a multicenter study in 250 clinics in Japan in the late 1990s [24]. Some publications indicate a delay in the development of HBe seroconversion to anti-HBe, which significantly complicates the etiologic diagnosis [20].

Today, in many developed countries of the world the problem of viral hepatitis B and C in OGD patients has been eliminated, as all transfused blood products are carefully checked by quantitative PCR methods that allow to detect a very low concentrations of the virus (up to 5-10 IU / ml) [1, 4]. In Ukraine transfusional transmission of HBV is essential, as in the most blood transfusion station testing of donor blood is performed by ELISA with determination of antibodies to the virus hepatitis B and in rare cases RT-PCR method of measurement range of 100 to 200 IU / mL can be used [9].

However, the infectivity rates of HBV and HCV-infections in patients with OGD, especially in children population of Ukrainian hospitals are still not known. Nowadays there are any official statistics on this issue. A small number of published works in recent years is devoted to the study of the immune status, features of antiviral treatment and evaluation of its effectiveness in immunocompromised patients [9].

Regarding the treatment of patients with hepatitis B, it should

be noted that current guidelines that exist and approved in Ukraine are not effective enough and need improvement. Management of viral hepatitis that develop on the background of oncopathology, such guidelines do not exist at all and therapeutic tactics in these cases to such patients in modern guidelines are presented unequivocally.

Today, there are three groups of antiviral agents for the treatment of CHB on the background of oncopathology: synthetic nucleosides (and their analogues), cytokines (IL -2, TNF- α), interferons [25-27]. Since the 1980s, interferons (IFN- α), which have antiproliferative and immunomodulatory effects, are the most widely used. However, in recent decades, nucleoside / nucleotide analogues (NAs) have become increasingly widespread in using in pediatrics [28-30]. Since 2014, the recommendations of many international organizations for the study of liver diseases (ESPGHAN, AASLD, APASL) had allowed the using in children of 5 drugs, including IFN- α and four representatives of NAs (lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, tenofovir disoproxil fumarate) [25,31-33].

Injection IFN- α is a first-line drugs for the treatment of children with chronic hepatitis B, ranging from 1 year of age, except for patients with decompensated liver cirrhosis [9,14]. Lamivudine and entecavir are allowed for 2-year-old children, however, currently lamivudine is limited because of the rapid development of resistance and the appearance of mutations in the HBV DNA genome. Adefovir and tenofovir are allowed in use in children aged over 12 years old because of the development of nephrotoxicity and mineral reduction of bones. These drugs, as well as entecavir, are highly effective in management of lamivudine-resistant CHB and wild-strain HBV [25, 34]. In case of detection of hepatitis B markers in children with oncopathology it is recommended to use nucleoside/nucleotide analogues at least 12 months after its termination [3,15,28]. According to Kramarev S.O. and co-authors' data [9], the most appropriate time for initiation of antiviral therapy in OGD patients is at least 36 months after the end of polychemotherapy and radiotherapy.

Many clinical trials in recent years had tested the effectiveness of the usage of antiviral monotherapy and combined therapy against viral hepatitis B and C [9,14,15,18,19,35-37]. Thus, in the works of Usta M. [19], Dikici B [35], it was shown that combined therapy (lamivudine + IFN- α) lasting about 12 months in children with oncohematological diseases and chronic hepatitis B is more effective compared with monotherapy by lamivudine.

Similar researches were carried out by the staff members of the Department of Pediatric Infectious Diseases of the National Medical University named after Boghomolets O.O. (Kyiv, Ukraine) [9]. They described in their studies three main different treatment regimens for HBV-infection in children with OGD, among which the most effective were combination of lamivudine at a dose of 3 mg/kg/day with interferon-alpha (IFN- α) in dose of 5 million IU/m² with short course (up to 1 month) with secondary IFN- α withdrawal and continued taking lamivudine . However, according to international guidelines, it is advisable for patients with OGD to administer entecavir according to body weight and age in combination with interferons [38,39]. According to the author's data, the proposed treatment regimen can effectively prevent HBV reactivation and avoid the inconvenience of remonitoring of HBV DNA. Nowadays entecavir or tenofovir are better and more effective drugs than lamivudine in terms of the prevention of CHB [32]. Following with the recommendations of Law et al. [26] prophylactic antiviral therapy should be continued for at least 12 months. after chemotherapy or even later on.

At the same time, the proposed schemes of antiviral treatment in OGD patients may be used after clinical and laboratory remission of the underlying disease. The onset of this remission is individual and can range from 1 to 3 years. In such patients, it is advisable to use supportive therapy to reduce the incidence of endogenous intoxication, severity of clinical syndromes, preventing of progression of viral hepatitis B and improve quality of life.

In patients with viral hepatitis B supportive treatment involves the using of hepatoprotectors and enzyme drugs [40].

Among the large number of hepatoprotectors, which were registered in Ukraine, some affect on cytolysis (bioflavonoid drugs), others – affect on the fibrotic processes in the liver and cytokine balance (aminoacid hepatoprotectors, ursodesoxycholic acid) [41]. Taking into account, many issues have been reported about the study of the role of various hepatoprotectors in liver diseases in both adults and children [42,43].

Having analysed A.R. Rezy's and E.A. Nurmuhametova's data, had been estimated that in patients with hepatitis B and C in the period of intensive chemotherapy, administration of hepatoprotector such as ademethionine reduces the level of ALT, reduces the number of forced changing of polychemotherapy protocols due to impaired of liver function (from 88.6 to 29.7%) and has the influence on breaks duration between courses of treatment.

At that time in literature were published a big amount of scientific studies about liver diseases management and effectiveness analysis after administration of arginine- betaine drug. According to Hospodarsky I.Ya. and his co-authors' issues, [41] the use of an arginine-betaine drug in patients with viral hepatitis C with liver fibrosis of F2 - F3 (according to METAVIR scale), who had completed the course of antiviral treatment, promotes the normalization of liver enzymes level, the disappearance of cytolytic syndrome, and leads to a decrease of inflammation and the severity of fibrotic changes in the liver parenchyma (according to FibroTest).

According to Berezenko V.S. and et al. data, [44] in children with liver steatosis and nonalcoholic steatohepatitis to prevent the risk of transformation of the disease in more severe and irreversible stage its necessary to administer arginine- betaine drug to reduce the degree of fatty liver infiltration, hepatomegaly, pain and feeling of heaviness in the right subcostal region of the abdomen.

Similar results were obtained by other Ukrainian authors. So according to Abatur A.E. and co-authors issues [45], in 50% of children aged 7-15 years with non-alcoholic fatty liver disease after three months of treatment with arginine- betaine drug (at a dose of 1 sachet, twice daily), were established significant decreasing in the manifestations of asthenovegetative and dyspeptic syndromes, was detected stable tendency to normalization of arterial blood pressure and body weight stabilization, decreasing the level of cytolytic enzymes (ALT, AST) and manifestation of dyslipidemia, reducing the frequency of detection of hepatomegaly in 2.5 times, compared with the basic condition at the beginning of treatment.

All of the above has led us to use in children with chronic hepatitis B against the background of the OGD of the arginine-betaine substance in the form of "Betargin" (manufactured by Farmatis SA for Farm Union BSIZ Development France / Ukraine; registration number 05.03.02 - 03 / 28649 from 04/25/14). For OGD patients this hepatoprotector can be an excellent alternative in remission period.

Arginine-betaine drug is a complex of aminoacids, which directly effects on the functioning of the liver in viral hepatitis,

hepatotoxicity, steatosis, cirrhosis and remove the consequences of hepatotoxic action of drugs, toxic agents, conditions which are associated with violations of protein metabolism.

The components of this agent, namely: arginine and betaine can enhance liver detoxification function, help maintain nitrogen balance, have antioxidant effects, and thus to reduce hypoxia and inflammation level, normalize microcirculation in the liver and improve portal vein hemodynamics, improve intracellular metabolism in hepatocytes, stimulate their activity and regeneration, participate in lipid metabolism, prevent the risk of thrombus formation and progression of atherosclerosis. These positive effects of aminoacids have been proven by foreign researchers. For example, Japanese scientists S. Kakumitsu and his co-authors [46], studied the effect of L - arginine on hepatic blood flow. Its vasodilating effect had been proven by increasing of NO-synthesis level and portal blood flow, as well as its antihypoxic effect in patients with liver cirrhosis.

A team of scientists from Canada and Hong-Kong (2008) studied antifibrotic effect of L - arginine in experimental models of liver fibrosis in laboratory mice. In the course of scientific studies, it was established that the injection of L - arginine had shown the effectiveness of reducing of oxidative stress and decreasing of collagen formation [47].

Regarding to betaine chemical substance, according to American scientists issues (Sandeep M. et al. [48]), betaine significantly effects on the severity of symptoms in chronic hepatitis, in particular, it helps the digestive process in the case of high acidity, reduces acidosis, eliminates dyspeptic symptoms (nausea, feeling of heaviness in the stomach, bloating), etc., and also decrease homocysteine level and reduces the incidence of side effects from the cardiovascular system.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of "Betargin" in the complex management of patients with chronic hepatitis B in remission of acute lymphoblastic leukemia.

Similar studies have not been reported in Ukraine.

Material and methods. This investigation was conducted by the Department of Pediatric Infectious Diseases of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Presented results of the treatment of 41 children with chronic hepatitis B in remission ALL, aged from 3 to 17 years, who were under clinical observation in the Vinnytsya Oblast Children's Clinical Infectious Diseases Hospital, Khmelnytsky city infectious hospital, Zhytomyr Regional Children's Hospital and Ivano-Frankivsk Regional clinical infectious hospital during 2013-2017 years. The duration of HBV-infection in patients was 2 years. It should be noted that the diagnosis of ALL was established according to the official documentation of the oncology dispensaries.

The treatment of patients was carried out according to the protocol of the treatment of children with diseases of the digestive system, approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine № 59 approved at 29.01.2013 years.

During the study, all children were divided into two representative groups. Comparison group (group A) was formed by 18 children with chronic hepatitis B in remission of ALL who were under clinical observation and received basic therapy according to approved protocols. The main group (group B) included 23 patients with chronic hepatitis B in remission ALL, which except basic therapy received arginine-betaine substance as "Betargin" drug. The control group consisted of 30 healthy children.

This agent was used as a sachet or glass container. The dosage was carried out according to the instructions. Children aged older than 3 years used the agent up to 1 sachet (or 1 glass containers) dissolved in 1/2 cup of drinking water (100 ml) 3

times per day (TID) after meals. The course of treatment lasted for 2 months.

The determination of the effectiveness of arginine-betaine substance in sick children with chronic hepatitis B in remission of ALL conducted according to the following criteria: the dynamics of clinical symptoms and syndromes; estimating at the beginning and after 2 months of treatment the main laboratory indexes (total bilirubin and its fractions, alaninaminotransferase (ALT), aspartateaminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutaniltranspherase (GGT)), also indexes of lipidogram (lipoproteids of high, low and very low density (HDLP, LDLP, VLDLP), cholesterol level (CL), triglycerides (TG)).

It should be noted that except presented markers in children, the level of multifunctional plasma protein osteopantin (OPN) was determined, which is a key at cytokine regulating of the revive of tissue. Its expression is the highest in addition to macrophages, neutrophils and dendritic cells, also in the liver in Kupffer cells, macrophages, stellate cells (Wang et al, 2000), due to that fact OPN promotes the body's response to the infection and damaging of the hepatocytes (Ramaiah and Rittling, 2007). Osteopontin is the most important component of the endoplasmic matrix that promotes liver fibrosis and acts as a biomarker of its severity.

The level of osteopontin in the serum of blood were determined by immunofluorescent assay of test system of Human Osteopontin Quantikine, complex ELISA according to the manufacturer's instructions (R&D - systems, Dos Too, Minneapolis, MN, the USA), having a detection level of OPN dose from 0,006 to 0,024 ng/ml.

Diagnosis verification of CHB was carried out on the basis of detection in blood of HBV-patients of HBV DNA by PCR method (using test systems "NMF DNA – technology", Russia). By the enzyme linked immunosorbent analysis method (ELISA) were defined antigens and antibodies (HBsAg, HBeAg, anti-HBsAg, anti HBeAg, anti HBeAg) the production NBO diagnostic system (Nyzhniy Novgorod, Russia). The evaluation of activity of necroinflammatory process and the degree of fibrosis was performed by using Fibrotest (laboratory « Synevo»), the stage of fibrosis was determined by METAVIR diagnostic scale.

The study was performed in accordance with the requirements of medical statistics, with the written consent of the parents of the examined children according to legislation of Ukraine. The obtained data were analysed using Microsoft Excel 2010 and

Statistica 6 (StatSoft Inc., the USA) computer software by using descriptive and comparative analysis methods. The critical significance level was assumed to be 5% ($p < 0.05$), and the probability of differences in the samples was determined by the parametric method (Student's t-test).

Results and discussion. In the course of investigational process, it was found, that the main clinical manifestations in patients with chronic hepatitis B in remission of ALL were asthenovegetative, dyspeptic syndrome, abdominal pain syndrome and right subcostal abdominal region, also hepatosplenomegaly.

The dynamics of clinical features in children with chronic hepatitis B in remission of ALL depending on medical tactics is presented in Table 1.

It should be noted, that in children of group A (15 (83.3%) as well as in patients from group B (19 (82.6%)) before the treatment, asthenovegetative syndrome took place. The children complained of slight fatigue, weakness, irritability, poor appetite. After carrying out the therapy, asthenovegetative syndrome in children of group B was manifested significantly less (8.6%), comparing with patients from group A (33.3%) ($p < 0.05$). A similar pattern was observed with dyspeptic syndrome. Thus, in group A patients at the beginning of the treatment this clinical syndrome occurred in 66.6% (12) patients, after treatment the number of patients decreased by half and was established at the level of 38.8% (7 patients). While children in group B after administered therapy total amount of these patients were only 3 (13.1%), which was clinically significantly less than in group A 38.8% (7 patients) ($p < 0.05$).

The clinical picture of children with chronic hepatitis B in remission of ALL was characterized also by abdominal pain syndrome, but this syndrome was less presented, comparing with asthenovegetative syndrome. For example, 4 (22.2%) patients in group A had recurrent abdominal pain before treatment, also 5 patients (27.7%) had pain in the right subcostal abdominal region, after treatment these symptoms were estimated in 3 (16.6%) and 2 (11.1%) children, respectively. Whereas in group B patients, abdominal pain syndrome was noted before treatment in 5 children (21.7%), pain in the right subcostal abdominal region was diagnosed in 6 patients (26.1%). In spite of that, after treatment in only 1 patient (4.3%) the pain in the right subcostal abdominal region was registered, and abdominal pain syndrome had not been reported in any patient.

Table 1. Dynamics of the clinical picture in patients with CHB in remission of ALL depending on the chosen therapeutic tactics (in %)

Clinical symptoms	Group A (n=18)				Group B (n=23)			
	Before treatment		After treatment		Before treatment		After treatment	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Astenovegitative syndrome	15	83,3	6	33,3 ♦	19	82,6	2	8,6 * #
Dyspeptic syndrome	12	66,6	7	38,8 ♦	15	65,2	3	13,1 * #
Abdominal pain syndrome	4	22,2	3	16,6	5	21,7	0	0
Pain in the right subcostal abdominal region	5	27,7	2	11,1	6	26,1	1	4,3 #
Hepatomegaly	8	44,4	7	38,8	10	43,4	3	13,1 * #
Splenomegaly	5	27,7	4	22,2	6	26,1	4	17,3

Notes: * - ($p < 0.05$) significant difference between indicators in group B;

♦ - ($p < 0.05$) significant difference between indicators in group A;

- ($p < 0.05$) significant difference between the examined groups after treatment

One of the most clinically significant symptoms of chronic hepatitis B in children was hepatosplenomegaly. It should be noted, that almost in half of children, in both groups, as in group A - 44.4% (8 patients), and group B - 43.4% (10 patients) before treatment was reported data about liver enlargement. After administered therapy the number of children with hepatomegaly was significantly reduced and was in group B - 13.1% (3 children), compared with group A - 38.8% (7 children), respectively ($p < 0.05$).

Comparing with hepatomegaly, splenomegaly took place in a much smaller number of patients. At the beginning of the treatment, it was diagnosed in 5 children of group A (27.7%) and in children of group B (26.1%) (6 patients) of cases, respectively. After the completing of administered therapy, total number of patients which were examined with splenomegaly, was decreased, but this percentage was smaller and made up respectively 17.3% (4 patients) in group B and slightly more children in group A - 22.2% (4 patients), respectively.

The dynamics of cytolytic and cholestasis indexes in patients with chronic hepatitis B in remission of ALL depending on different treatment regimens.

Before the treatment, all examined patients had cytolytic syndrome, which was expressed by increased level of ALT and AST enzymes (Table 2) in serum.

Thus, ALT levels in both examined groups was significantly higher than in healthy children 15.5 [14,0-19,0] mmol /L and was 81.5 [42,0-131,0], but in group A ($p < 0.05$) and 81.0 [59,0-140,0] and in group B children, respectively ($p < 0.05$). After administered therapy the level of this indexes in children of group B was significantly lower (42.0 U/L), than in patients from group A 69.0 [50,0-77,0], respectively ($p < 0.05$).

A similar trend was observed with AST level. So, in the children of group A at the beginning of treatment, the level of AST

was 50.0 [35.0 - 67.0] U/L and after treatment it decreased in 10 U/L and was 40.0 [28,0- 56,0] U/L. Whereas in children of group B after therapy, the level of AST decreased by half and its level was 28,0 [19,0 - 60,0] IU/l ($p < 0,05$) (Table 2).

Except serum transaminases enzymes, total bilirubin and its fractions were checked for all patients. It should be noted that regardless of the fact that a considerable part of patients had an increased level of transaminases enzymes, instead of it the total bilirubin and its fractions level remained within the normative ranges. Thus, in group A, total bilirubin was 16.55 [7.0 - 18.39] mmol/L, mainly due to the indirect fraction of 7.95 [5.3-12.4] mmol/L. After the completion of administered therapy, there was a tendency in decreasing of total bilirubin level to 14.40 [10.0 - 19.39] $\mu\text{mol/l}$, and slightly increasing in the indirect bilirubin fraction level at 10.9 [8.1 - 13.4] $\mu\text{mol/l}$ were reported. A similar pattern was observed in the patients from group B. For all of this, after therapy the level of direct bilirubin in patients in this group was significantly lower and was 3.2 [2.1-4.2] $\mu\text{mol/l}$, unlike the children of group A had 5.05 [2.1-6.0] $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$).

The main markers of cholestasis in children as alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase were estimated. Only these indices were determined in both study groups. It should be noted that the level of ALP enzyme, as in group A 227,3 [184,0-263,0] $\mu\text{mol/h/l}$, and in group B - 232,0 [193,0-282,0] $\mu\text{mol/h/l}$ was significantly higher than in healthy children 154.0 [146,0-167,0] mmol/h/l. After treatment, the level of ALP enzyme was decreased significantly in both study groups, but in children of group A it decreased by 1/5, compared with patients of group B - by more than 1/3 part. Thus, at the beginning of treatment, the level of ALP was 232.0 [193.0-282.0] $\mu\text{mol/h/l}$, and after treatment was 165.0 [117.0-208.0] $\mu\text{mol/h/l}$, respectively ($p < 0,05$) (Table 2).

Table 2. The level of the main indexes of cholestasis in the dynamics during administration of different treatment regimens in patients with CHB in remission of ALL (Me [C25- C75])

Index	Group A (n=18)		Group B (n=23)		Control group (n=30)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
ALT, IU/l	81.5 * ♦ [42,0-131,0]	69,0 # ♦ [50,0-77,0]	81,0 ^ ♦ [59,0-140,0]	42,0 ♦ [25,0-77,0]	15.5 [14,0-19,0]
AST, IU/l	50.0 * ♦ [35,0-67,0]	40,0 ♦ [28,0-56,4]	53,0 ^ ♦ [32,0-86,0]	28,0 [19,0-60,0]	26,0 [23,0-30,0]
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	16.55 ♦ [7,0-18,39]	14.40 ♦ [10,0-19,39]	12.60 ♦ [7,3-15,6]	12.70 ♦ [6,8-15,6]	6.15 [5,11-7,33]
Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	4.48 ♦ [2,0-6,1]	5.05 # ♦ [2,1-6,0]	3.70 ♦ [2,8-5,4]	3.2 ♦ [2,1-4,2]	1.39 [1,21-1,65]
Indirect bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	7.95 ^ ♦ [5,3-12,4]	10,9 ♦ [8,1-13,4]	8.0 ^ ♦ [4,2-11,9]	9.5 ♦ [5,2-11,5]	5.01 [3,89-6,30]
ALP, Mmol/hour/l	227.3 * ♦ [184, 0-263, 0]	179, 50 ♦ [149, 0-204, 0]	232,0 ^ ♦ [193, 0-282,0]	165, 0 [117, 0-208, 0]	154.0 [146,0-167,0]
GGT, Mmol/hour/l	14,0 * [12,0-19,0]	13,0 [10-17,0]	15,0 ^ [10,0-18,0]	12,0 ♦ [9,0-14,0]	15.0 [10,0-18,0]

notes: ^ - ($p < 0.05$) significant difference between indicators in group B;

* - ($p < 0.05$) significant difference between indicators in group A;

- ($p < 0.05$) significant difference between the main groups after the end of treatment;

♦ - ($p < 0.05$) significant difference with control group

Table 3. Characteristic of lipid metabolism in patients with CHB in remission of ALL on the background of different treatment regimens (Me [C25 - C75])

Index	Group A (n=18)		Group B (n=23)		Control group (n=30)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
Cholesterol, mmol/l	4.43 * ♦ [4,26-4,67]	4.15 # ♦ [3,90-4,72]	4,30 ^ ♦ [3,78-4,60]	3.48 ♦ [3,02-3,78]	3.04 [2,81-3,27]
TG, mmol/l	0.74 * [0,55-0,92]	0.67 [0,50-0,78]	0.76 ^ ♦ [0,71-0,85]	0.62 [0,58-0,72]	0.67 [0.59-0.78]
HDLP, mmol/l	1.57 * ♦ [0,92-1,77]	1.60 ♦ [1,18-1,72]	1.40 ^ ♦ [1,23-1,64]	1.45 ♦ [1,33-1,70]	1,79 [1,60-1,90]
LDLP, mmol/L	2.40 * ♦ [2,02-3,05]	2.30 # ♦ [1,94-2,86]	2.53 ^ ♦ [2,26-2,89]	2.06 ♦ [1,98-2,34]	1.99 [1,60-2,10]

notes: ^ - ($p < 0.05$) significant difference between group B indicators;

* - ($p < 0.05$) significant difference between indicators in group A; # - ($p < 0.05$) significant difference between the main groups after the end of treatment; ♦ - ($p < 0.05$) significant difference with the control group

Table 4. The level of OPN in the study groups, depending on the prescribed regimens of treatment, Me [C25-C75] ng/ml

Index	Group A (n=18)		Group B (n=23)		Control group (n=30)
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	
OPN ng / ml	233.98 ♦ [156,2-500,0]	178 , 1 5 # ♦ [124,6-389,2]	250.38 ^ ♦ [198,88-408,72]	104.92 [73,2-46,25]	94.0 [79,0-112,0]

notes: ^ - ($p < 0.05$) significant difference between indexes in group B;

* - ($p < 0.05$) significant difference between indexes in group A; # - ($p < 0.05$) significant difference between indexes in the main groups after completion of treatment; ♦ - ($p < 0.05$) significant difference with the control group

The level of GGT enzyme in both groups of study were in the relevant normal ranges (Table 2).

For the detailed analysis of the lipid spectrum of patients' serum, the levels of high- and low-density lipoproteins fractions, triglycerides and cholesterol levels were determined in all patients (Table 3).

Before the beginning of the treatment, lipid metabolism indexes in children of the both study groups were not significantly different, but these indexes were different from those in healthy children group. So the level of cholesterol, in children of group A was 4,43 [4,26-4,67] mmol/L, as well as in group B - 4,30 [3,78-4,6] mmol/l and it was significantly higher, compared to healthy children - 3.04 [2.81-3.27] mmol/l ($p < 0.05$). After treatment, cholesterol level was significantly decreased in both study groups, but in children who had received arginine-betaine substance, cholesterol level was significantly lower 3.48 [3.02 - 3.78] mmol/l compared with group of children that did not receive this agent 4.15 [3.90-4.72] mmol/L.

The similar pattern was observed after analysis of LDLP level. Early treatment levels of HDL were significantly higher in both study groups, compared with those in healthy children. In the process of treatment LDLP level was decreased significantly in group A patients - 2.30 [1.94-2.86] mmol/L, as well as in group B patients , but in children who received arginine- betaine substance the level of this index was the lowest and was at range as 2.06 [1.98 - 2.34] mmol/l ($p < 0.05$).

Unlike LDLP, the level of HDLP at the beginning of treatment was reduced in both study groups, in group A it was 1.57 [0.92-1.77] mmol/L, in group B - 1.40 [1.23-1,64] mmol/l, unlike in healthy children 1,79 [1,60-1,90] ($p < 0,05$). After the completion of therapy in both study groups, the level of HDLP had slightly increased. It should be noted that, despite the fact that children with chronic hepatitis B in remission of ALL, at baseline levels of LDLP and cholesterol were higher, and the content of triglyc-

erides increased insignificantly and was 0.76 mmol/L in both study groups. After the treatment, the level of triglycerides decreased to normative laboratory ranges.

During the scientific research, the level of serum osteopontin was estimated in patients with CHB in remission of ALL and healthy children. It was found that before the treatment, the level of OPN in children of group B was 250,38 [198,88 - 408,72] ng/ml, in group A patients - 233,98 [156,2 - 500,0] ng/ml and it was significantly higher compared with the children from the control group - 94.0 [79.0 - 112.0] ng/ml ($p < 0.05$) (Table 4).

In two months after treatment completion in both these groups, the level of serum OPN was decreased, but in the children who received arginine-betaine substance in complex treatment, the value of OPN index was significantly lower 104.92 [73.2 - 146,25] ng/ml than in group A children - 178.15 [124.6 - 389.2] ng/ml ($p < 0.05$).

Conclusions.

1) Administration of arginine – betaine substance in the complex treatment of the patients with chronic hepatitis B in remission of ALL had shown the results in a significant improvement in the general condition of children due to the reduction ($p < 0.05$) of frequency of manifestation of astenovegitative (8.6% vs 33 , 3% of the comparison group), dyspeptic (13.1% vs. 38.8%), abdominal pain syndrome (4.3% vs. 11.1%) and hepatomegaly (13.1% vs. 38.8%).

2) Using arginine-betaine drug in patients with chronic hepatitis B in remission of ALL promotes the rapid decreasing of liver enzymes and reducing cholestasis signs. At the time of completion of treatment, the level of ALT enzyme in patients in the main group was 1.6 times lower ($p < 0.05$) than in the comparison group.

3) Detailed analysis of the lipid serum profile had shown that in examined children who in the complex therapy received arginine-betaine substance, detoxification function of the liver had improved, the indices of lipid metabolism had became normal.

The tendency in decreasing levels of cholesterol, LDLP, tryglycerides and increasing of HDLP were reported.

4) Under the influence of the administration of arginine-betaine substance, can be reported decreased level of OPN which represented as a noninvasive biomarker of liver fibrosis and has profibrotic activity. In children with CHB in remission of ALL, administration of "Betargin" in complex treatment had shown an antifibrotic effect, which is confirmed by the decreased ($p < 0.05$) of the serum OPN level to 104.92 [73.2–146.25] against 178.15 [124.6–389.2] ng / ml in the comparison group.

REFERENCES

1. Global Hepatitis Report. World Health Organization. Geneva, 2017.
2. Информационный бюллетень ВОЗ (2017). <http://www.who.int/bulletin/volumes/95/ru>.
3. Management of chronic hepatitis B in childhood. — ESPGHAN clinical practice guidelines / Sokal E.M. et al. // *J. Hepatol.* 2013. № 59 (4). P. 814–829.
4. Сергеева Т.А. Эпидемиология гепатита В в Украине: официальная статистика, реалии, проблемы, перспективы. // *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология.* 2017. 5 (102). с. 9–20.
5. Висоцька О.І., Голубовська О.А. Актуальні питання протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій в сучасній системі громадського здоров'я України: роль первинної медичної допомоги. // *Україна. Здоров'я нації.* 2018. № 3 (50). С. 11–16.
6. Golubovska O. Local situation in Ukraine. 3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV. Reviews in Antiviral therapy & Infectious Diseases (Ljubljana, Slovenia, 27-28.09.2017). Ljubljana, 2017
7. Чернега Н.Ф. Сучасні підходи до діагностики і лікування вірусних гепатитів у дітей раннього віку. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».* 2014. Вип. 2 (50). С.190–195.
8. Березенко В. С., Царьова О. В. Характеристика фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом с за окремими прямими та непрямими маркерами. // *Вісник морфології.* 2016. Т. 22. № 1. С. 113–117.
9. Вирусные гепатиты В и С у детей с онкогематологической патологией / Крамарев С.А. и др. // *Актуальная инфектология.* 2016. № 1(10). С. 53–58.
10. Особливості перебігу хронічних гепатитів у дітей раннього віку / Шадрін О.Г., Ковальчук А.А., Дюкарева С.В., Басараба Н.М. // *Дитячий лікар.* 2013. №4 (25). С.46–49.
11. Крючко Т.О., Несін І.М. Сучасні аспекти діагностики та терапії хронічного вірусного гепатиту при вірусній етіології у дітей. // *Дитячий лікар.* 2012. № 8. С. 29–33.
12. Денисова М.Ф., Музика Н.М. Порівняльна клініко-параклінічна характеристика дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. // *Child's Health.* 2008. № 5 (14).
13. Музика Н.М. Порівняльна клініко-параклінічна характеристика хронічних вірусних гепатитів у дітей та удосконалення їх патогенетичної терапії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.10. Київ, 2006. 25 с.
14. Рейзис А.Р. Принципы интерферонотерапии вирусных гепатитов у детей с онкогематологическими заболеваниями. // *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2002. № 1. С. 48–50.
15. Романова О.Н., Коломиец Н.Д., Гушина Л.М. Хронические вирусные гепатиты у детей со злокачественными новообразованиями. // *Клиническая инфектология. Паразитология.* 2013. № 2 (5). С. 129–136.
16. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders--preliminary results / Vladareanu A.M. et al. // *J Med Life.* 2010. Vol. 3(3). P. 320-329.
17. Yazici O., Sendur M.A.N., Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. // *World J. Gastroenterol.* 2014. № 20 (22). P. 6716-6724. DOI: 10.3748/wjg.v20.i22.6716.
18. Булиева Н.Б. Особенности вирусных гепатитов у больных гемобластомами. // *Мир науки, культуры, образования.* 2012. No1 (32). С. 260–264.
19. Chronic hepatitis B in children with or without malignancies: A 13-year follow-up / Usta M., Urganci N., Yildirmak Z.Y., Vural S.D. // *World J Gastroenterol.* 2015; 21(7): 2073-2079.
20. Бойко Я.Є. Особливості пошкодження печінки у дітей з гострою лімфобластною лейкемією в процесі протокольної терапії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.31. Київ, 2001. 16 стр.
21. Рейзис А.Р., Нурмухамедова Е.А. Клиническая онкогематология. ГЭОТАР. 2001. Гл.37. С. 539–553
22. Царьова О.В. Клініко-діагностичні критерії прогресування хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Київ, 2017. 21.
23. Россина А.Л., Смирнов А.В., Моисеенко Е.И., Киселев А.В., Гаврилова И.Е., & Маякова С.А. (2003). Лечение хронических гепатитов в и с у детей с онкогематологическими заболеваниямими рекомбинантным интерфероном 62b. *Детские инфекции,* (1), 27-28.
24. McMahon B.J. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. // *Hepatology.* 2009. P. S45–55.
25. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization. Geneva, 2015.
26. Law M.F., Ho R., Cheung C.K. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. // *World J Gastroenterol.* 2016. Vol. 22 (28). P. 6484–500. DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6484.
27. Management of chronic hepatitis B in childhood. — ESPGHAN clinical practice guidelines / Sokal E.M. et al. // *J. Hepatol.* 2013. № 59 (4). P. 814–829. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.05.016.
28. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. // *J. Hepatol.* 2012. № 30 (2). doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
29. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of chronic hepatitis B virus infection. // *J. Hepatology.* 2017.
30. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in United States patient selection and therapeutic options / Jonas M.M. et al. // *Hepatology.* 2010. P. 1–14.
31. *Hepatology. A clinical textbook.* 7th Edition 2016 / Mauss S. et al. Hamburg: Medizin Fokus Verlag. 2016. 709 p.
32. Jonas M.M., Lok Anna.S.F. Antiviral Therapy in Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Hepatology.* 2016. Vol. 63. P. 307–318.
33. Komatsu H., Inui A., Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. // *Annals of translational medicine.* 2017. Vol. 5 (3) 37. 1–13.
34. Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudine and alpha-interferon combination and alpha-interferon alone / Dikici B. et al. // *Pediatr Int.* 2002. Vol. 44. P. 517–521.
35. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study / Dikici B. et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* 2004. Vol. 19. P. 127–133.

36. Mieli-Vergani G., Vergani D. Treatment of hepatitis B virus in children: why, whom, how? // *Indian Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 25. P. 121–124.
37. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in United States patient selection and therapeutic options / Jonas M.M. et al. // *Hepatology*. 2010. P. 1–14.
38. Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. // *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6484–6500. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6484
39. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. // *Ann Transl Med*. 2017;5(3):37.
40. Вірусний гепатит В у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги. Київ, 2016. 44.
41. Господарський І.Я., Грушко В.В., Волинець К.В. Можливості і проблеми застосування гепатопротекторів у хворих на хронічний гепатит С після завершення противірусної терапії. // *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 2(82). С. 57–60.
42. Денисова М.Ф., Чернега Н.Ф., Музыка Н.Н. Бетаргин в комплексном лечении ацетонемического синдрома у детей. // *Современная педиатрия*. 2014. №8 (64). С.1–6.
43. Колеснікова О.В., Потапенко А.В. Динаміка кардіометаболічних показників на тлі комплексної терапії у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки. // *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2016. №3 (5). С. 71–75.
44. Причини розвитку, діагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей / Березенко В.С, Михайлюк Х.З., Диба М.Б., Ткалик О.М. // *Современная педиатрия*. 2014. №4 (60). С. 1–6.
45. Эффективность гепатопротекторной терапии бетаин-аргининовым комплексом «Бетаргин» при применении у детей с неалкогольной жировой болезнью печени / Абагуров А.Е., Крючко Т.А., Кривуша Е.Л., Пода О.А. // *Современная педиатрия*. 2018. №3 (91). С. 1-9.
46. Kakumitsu, S., Shijo, H., Yokoyama, M., Kim, T., Akiyoshi, N., Ota, K., Kubara, K., Okumura, M. and Inoue, K. (1998), Effects of l-arginine on the systemic, mesenteric, and Hepatic circulation in patients with cirrhosis. // *Hepatology*, 27: 377-382.
47. Tung-Ming Leung, George L. Tipol et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. // *Int J. Exp. Path.* (2008), 89, 241-250
48. Sandeep Mukherjee, Tamara Bernard, Kusum Kharbanda, Anthony J. Barak, Michael F. Sorrell, Dean J. Tuma. Impact of Betaine on Hepatic Fibrosis and Homocysteine in Nonalcoholic Steatohepatitis – A Prospective, Cohort Study // *The Open Translation Medicina Journal*, 2011; 3: 1-4.

SUMMARY

MODERN APPROACHES IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B IN REMISSION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Nezgoda I., Moroz L., Singh Sh., Singh O.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The aim of the study is to assess the effectivity of the drug «Betargin» in complex management of patients with chronic hepatitis B (CHB) in remission of acute lymphoblastic leukemia (ALL).

The research had shown the results of treatment of 41 children with CHB in remission of ALL aged from 3 to 17 years old, who were on dispensary observation in Vinnytsia Regional Children's Clinical Infectious Diseases Hospital during 2013-2017 years. Patients were divided into the following groups: the comparison group (group A), which included 18 children with CHB in remission of ALL, who received basis therapy; the main group (group B) which consisted of 23 patients with CHB in remission of ALL, who got betaine arginine complex («Betargin») in addition to basis therapy. The control group was formed out of 30 healthy children. Determination of effectivity of the proposed treatment regimen was performed by studying the indicators of cholestasis, cytolysis, hepatocellular insufficiency, and lipid metabolism. To assess the liver's fibrosis level and necroinflammatory activity we used the determination of the level of plasma osteopontin in the serum using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method: Human Osteopontin Quantikine (RDD systems, Dos Too, Minneapolis, MS, USA). The verification of the diagnosis of CHB was based on the detection of specific markers of HBV-infection in blood using ELISA and PCR analysis.

During our scientific research we established that using betaine arginine complex in management of CHB in remission of ALL led to considerable improvement of children's general condition, namely due to reducing ($p<0,05$) the incidence of asthenovegetative (8.6% against 33.3% in the comparison group), dyspeptic (13.1% against 38.8%) as well as pain syndromes (4.3% against 11%) and hepatomegaly (13.1% against 38.8%). The activity of ALT in the main group was in 1.6 times less ($p<0,05$) than in comparison group at the end of the course of treatment. «Betargin» has an antifibrotic effect which is confirmed by a decrease in the level of plasma osteopontin up to 104,92 ng/ml against 178,15 ng/ml in the comparison group ($p<0,05$).

Keywords: children, acute lymphocytic leukemia, arginine-betaine complex, chronic hepatitis B, betargin.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В В РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

Незгода И.И., Мороз Л.В., Сингх Ш., Сингх О.О.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Украина

Цель исследования - оценка эффективности препарата «Бетаргин» в комплексном лечении больных хроническим вирусным гепатитом В в ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Представлены результаты лечения детей ($n=41$) с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ) в ремиссии лимфобластного лейкоза (ЛБЛ) в возрасте от 3 до 17 лет. Дети находились на диспансерном наблюдении в Винницкой областной клинической детской инфекционной больнице в период с 2013 по 2017 гг. В ходе исследования дети распределены на две репрезентативные группы: сравнения (группа А) - 18 детей с ХВГ в ремиссии ЛБЛ, которые получали базисную терапию. В основную группу (группа В) вошли 23 пациента с ХВГ в ремиссии ЛБЛ, которые, кроме базисной терапии, получали аргинин-бетаиновый препарат «Бетаргин». Контрольную группу составили 30 здоровых детей.

Определение эффективности предложенной схемы лечения проводили путем изучения показателей холестаза, цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, липидного обмена. Для оценки степени фиброза печени и некровоспалительной активности определяли уровень плазменного остеопопонтина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с набором Human Osteopontin Quantikine (RDD-системы, Dos Too, Minneapolis, МК, США). Верификация диагноза ХВГ проводилась на основании обнаружения в крови маркеров HBV-инфекции методом ПЦР и ИФА.

В результате исследования установлено, что использование аргинин-бетаинового препарата в комплексном лечении больных ХГВ в ремиссии ЛБЛ привело к значительному улучшению общего состояния детей за счет уменьшения ($p<0,05$) частоты проявлений астено-вегетативного (уменьшение до 8,6% против 33,3% в группе сравнения), диспепсического (13,1% против 38,8%), болевого синдромов (4,3% против 11%) и гепатомегалии (13,1% против 38,8%). Применение препарата «Бетаргин» способствует быстрому снижению цитолитических ферментов. Активность аланин-аминотрансферазы у больных основной группы была в 1,6 раз ниже ($p<0,05$), чем в группе сравнения. Улучшилась детоксикационная функция печени, нормализовались показатели липидного обмена. «Бетаргин» обладает антифибротическим эффектом, что подтверждается снижением уровня остеопопонтина плазмы крови до 104,92 против 178,15 нг/мл группы сравнения ($p<0,05$).

რეზიუმე

თანამედროვე მიდგომები ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ბავშვების მკურნალობაში მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის რემისიის ფაზაში

ი.ნეზოდა, ლ.მოროზი, შ.სინგხი, ო.სინგხი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პრეპარატ ბეტარგინის ეფექტურობის შეფასება ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ბავშვების კომპლექსურ მკურნალობაში მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის რემისიის ფაზაში.

წარმოდგენილია 3-17 წლის ასაკის ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე ბავშვების (n=41) მკურნალობის შედეგები მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის რემისიის ფაზაში. ბავშვები იმყოფებოდნენ დისპანსერული

მეთვალყურეობის ქვეშ ვინიცას საოლქო კლინიკურ ინფექციურ საავადმყოფოში 2013-2017წწ. პერიოდში. კვლევის მსვლელობისას ბავშვები განაწილდა ორ რეპრეზენტულ ჯგუფად: შედარების ჯგუფი (ჯგუფი A) შეადგინა 18 ბავშვმა ქრონიკული B ჰეპატიტით მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის რემისიის ფაზაში, რომლებიც იღებდნენ ბაზისურ თერაპიას. ძირითად ჯგუფში (ჯგუფი B) შევიდა 23 პაციენტი ქრონიკული B ჰეპატიტით მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის რემისიის ფაზაში, რომლებიც, ბაზისური თერაპიის გარდა, იღებდნენ არგინინ-ბეტაინის პრეპარატს “ბეტარგინს” სახით. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 30 ჯანმრთელმა ბავშვმა. შემოთავაზებული სქემის ეფექტურობა განისაზღვრა ქოლესტაზის, ციტოლიზის, ლვიძლ-უჯრედული უკმარისობის, ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების შესწავლის გზით. ლვიძლის ფიბროზის ხარისხის და ნეკროანთეპოთი აქტივობის შეფასების მიზნით განისაზღვრა პლაზმის ოსტეოპონტინის დონე სისხლის შრატში იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდით Human Osteopontin Quantikine ნაკრების გამოყენებით (RDD-სისტემები, Dos Too, Minneapolis, МК, აშშ). ქრონიკული B ჰეპატიტის დიაგნოზი ვერიფიცირებული იყო სისხლში HBV-ინფექციის მარკერების კვლევის საფუძველზე პოლიმერაზულ-ჯაჭვური და იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდებით.

დადგენილია, რომ არგინინ-ბეტაინის პრეპარატის გამოყენებამ ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე პაციენტების კომპლექსურ მკურნალობაში მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკოზის რემისიის ფაზაში განაპირობა ბავშვების ზოგადი მდგომარეობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება ასთენურ-ვეგეტატიური გამოვლინებების (შედარების ჯგუფში – 8,6%, ძირითად ჯგუფში – 33,3%), დისპეპსიური მოვლენების (შედარების ჯგუფში – 13,1 %, ძირითად ჯგუფში – 38,8%), ტკივილის სინდრომის (შედარების ჯგუფში – 4,3%, ძირითად ჯგუფში – 11%) და ჰეპატომეგალიის (შედარების ჯგუფში – 13,1% ძირითად ჯგუფში – 38,8%) ($p<0,05$) შემცირების ხარჯზე. პრეპარატ ბეტარგინის გამოყენება ხელს უწყობს ციტოლიზური ფერმენტების მკვეთრ შემცირებას. ალანინტრასფერაზას აქტივობა ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში 1,6-ჯერ ნაკლები იყო ($p<0,05$), ვიდრე შედარების ჯგუფში. გაუმჯობესდა ლვიძლის დეტოქსიკაციური ფუნქცია, ნორმალიზდა ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლები. ბეტარგინს აქვს ანტიფიბროზული ეფექტი, რაც დასტურდება სისხლის პლაზმაში ოსტეოპონტინის დონის შემცირებით - 104,92 ნგ/მლ vs 178,15 ნგ/მლ (შედარების ჯგუფში, $p<0,05$).

РОЛЬ ФЕКАЛЬНЫХ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Сыздыкова М.М., Моренко М.А., Гатауова М.Р., Темирханова Р.Б., Шнайдер К.В.

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Преждевременные роды являются глобальной проблемой здравоохранения в связи с ростом их случаев в последние десятилетия [1-5]. Более 70% недоношенных детей рождаются в сроках от 34 до 36 недель беременности [1,4,6]. На сегодняшний день увеличился коэффициент выживаемости недоношенных новорожденных благодаря введению заместительной терапии сурфактантом, родовых стероидов и неинвазивных методов вентиляции легких [7].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является самым распространенным и неблагоприятным исходом с частотой 30% у недоношенных детей с очень низкой массой тела (<1500 г) [8]. БЛД связана с высокой заболеваемостью и смертностью, продолжительным пребыванием в стационаре и увеличением финансовых расходов [9,10]. Кроме того, выжившие новорожденные с БЛД обычно страдают от длительного нарушения функций легких [11-13]. На сегодняшний день большинство интервенционных исследований явного снижения случаев БЛД не показали [14]. Несмотря на известные факторы риска развития БЛД, недостаточно сделано для снижения ее распространенности. Поэтому исследования, идентифицирующие предикторы данного заболевания, имеют первостепенное значение.

Летучие органические соединения (ЛОС) представляют собой пахучие химические вещества на основе углерода, которые вырабатываются как во время физиологических, так и патофизиологических процессов и их можно неинвазивно получать из всех экскрементов организма (кал, пот, выдыхаемый воздух, моча) [15]. В последние годы быстро растущее число исследований изучало потенциал ЛОС как диагностического биомаркера для некоторых метаболических [16], злокачественных [17], инфекционных [18] и воспалительных заболеваний [19]. Поскольку БЛД является заболеванием легких, выдыхаемый воздух или трахеальный аспират в идеале были бы предпочтительным субстратом для анализа ЛОС. Однако, поскольку большинство недоношенных детей получают неинвазивную респираторную поддержку, сбор этих образцов является сложным или невозможным. Фекальные ЛОС являются интересной альтернативой для выдыхаемых ЛОС, особенно потому, что исследования на животных и взрослых людях продемонстрировали существование жизненно важных перекрестных связей между различными участками слизистой оболочки тела, включая взаимонаправленное действие между кишечником и легкими [20,21].

Целью исследования явился анализ фекальных летучих органических соединений у недоношенных детей, рожденных с массой менее 1500 грамм, для выявления предикторов развития бронхолегочной дисплазии.

Материал и методы. В собственном исследовании представлены результаты проспективного клинического, контролируемого, нерандомизированного исследования в параллельных группах, которые представлены недоношенными детьми, рожденными с массой менее 1500 грамм, находящимися в отделении интенсивной терапии и отделении выхаживания новорожденных детей в ПЦ №1 и ПЦ №2 г. Нур-Султан.

В ходе выполнения научной работы исследовано 137 детей, у которых на 14 и 28 день жизни забраны образцы кала для выявления ЛОС с помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС). Для разделения и идентификации летучих и труднолетучих (мало летучих) органических соединений, присутствующих в кале исследуемых, использовался прибор Torion T-9 GC/MS (PerkinElmer, США). Для экстракции ЛОС и концентрирования пробы, с целью повышения чувствительности анализа при низких концентрациях, применялся шприц Custodion SPME, с помощью которого пробы вводились в прибор Torion T-9 GC/MS. Отбор проб проводился путем твердофазной микроэкстракции - Solid phase microextraction.

После отбора проб, дети разделены на две группы: I группа (основная) – дети с диагностированной БЛД (n=89); II группа (контрольная) – дети без БЛД (n=48).

БЛД диагностирована в случае необходимости дотации кислорода на 36 неделе постконцептуального возраста или при выписке [22,23].

В таблице 1 представлена подробная характеристика групп, согласно которой по полу группы не имеют статистически значимых различий (p=0,558). В I группе на долю мальчиков приходится 57,3% (n=51), девочек – 42,7% (n=38). Во II группе мальчики составили 52,1% (n=25), девочки – 47,9% (n=23). Относительный риск (RR) составил 1,100 с 95% ДИ [0,795-1,523]. По виду родов группы также статистически значимо не различались (p=0,232). Посредством естественных родов родились 39 (43,8%) детей I группы и 16 (33,3%) II, с помощью операции кесарева сечения родились 50 (56,2%) и 32 (66,7%) детей I и II групп, RR составил 0,843 с 95% ДИ [0,642-1,105].

Значительная разница выявлена по всем остальным признакам: вес и рост при рождении, окружность груди и головы, сроки гестации, шкала Апгар, уровень СРБ, длительность ИВЛ, ВВЛ и кислородозависимости.

Так, медиана веса при рождении составила 840 грамм в I группе, 1100 грамм - во II (p<0,001). Медиана роста при рождении в I группе равнялась 34 см, во II группе - 36 см (p=0,001). Медиана срока гестации составила 27 недель в I группе, 28 – во II (p<0,001). Характеристики данных окружности головы распределились следующим образом: в I группе – 24 см, во II – 26 см (p<0,001). Медиана окружности груди в I группе равнялась 23 см, во II – 24 см (p=0,001). Медиана оценки по шкале Апгар в I группе составила 5/6 баллов, 6/7 баллов - во II (p<0,001). Медиана длительности ИВЛ составила 16 дней в I группе, 2 дня - во II (p<0,001). Медиана длительности ВВЛ равнялась 15 дней в I группе, 6 дней - во II (p<0,001). Медиана длительности кислородозависимости составила 70 дней в I группе, 21 день - во II (p<0,001). Медиана уровня СРБ составила 7,8 г/л в I группе, 4,0 г/л - во II (p=0,003).

Статистический анализ. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения признака применялись различные алгоритмы статистического анализа.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Признак	I группа (n=89)	II группа (n=48)	p
Пол: мужской (%)/женский (%)	51 (57,3)/38 (42,47)	25 (52,1)/23 (47,69)	0,558
Роды: естественные (%)/оперативные (%)	39 (43,8)/50 (56,2)	16 (33,3)/32 (66,7)	0,232
Медиана веса при рождении, г [IQR]	840,0 [745,0 – 940,0]	1100,0 [990,0 – 1193,0]	<0,001
Медиана роста при рождении, см [IQR]	34,00 [31,0 – 35,0]	36,00 [33,5 – 38,0]	0,001
Медиана срока гестации, недели [IQR]	27,00 [26,0 – 27,0]	28,00 [27,0 – 29,0]	<0,001
Медиана окружности головы, см [IQR]	24,00 [23,0 – 27,0]	26,00 [25,0 – 28,0]	<0,001
Медиана окружности груди, см [IQR]	23,00 [21,0 – 24,0]	24,00 [23,0 – 25,0]	0,001
Медиана оценки по шкале Апгар, баллы [IQR]	5[4,0 – 6,0]/ 6[5,0 – 7,0]	6[5,0 – 6,5]/ 7[7,0 – 7,5]	<0,001
Медиана длительности ИВЛ, дни [IQR]	16,00 [6,0 – 28,0]	2,00 [0,0 – 4,0]	<0,001
Медиана длительности ВВЛ, дни [IQR]	15,00 [10,0 – 21,0]	6,00 [3,5 – 9,5]	<0,001
Медиана длительности кислородозависимости, дни [IQR]	70,00 [56,0 – 92,0]	21,00 [10,0 – 34,5]	<0,001
Медиана уровня СРБ, г/л [IQR]	7,80 [3,5 – 18,0]	4,00 [1,85 – 11,95]	0,003

Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: медиана (Me) и интерквартильный размах (Q_1 - Q_3) в случае распределения, отличного от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test).

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). При частотах меньше 5 применялся

двусторонний точный критерий Фишера p (Fisher ex act p). Сопоставление двух связанных групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия Мак-Немара. С помощью вычисления относительного риска (RR) выявлены детерминанты, оказывающие влияние на развитие бронхолегочной дисплазии. Для построения прогностической модели использовался метод дискриминантного анализа. Статистическая значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах (центроидов) определялась при помощи коэффициента λ Уилкса.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования в кале новорожденных на 14 и 28 день жизни обнаружено 28 ЛОС, среди которых выделено три наиболее значимых. Выявленные ЛОС представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Показатели фекальных ЛОС на 14 день жизни

Наименование ЛОС	Химическая формула	Молекулярная масса (g/mol)	I группа (%)	II группа (%)	RR	ДИ	p
Тетрадекан	C ₁₄ H ₃₀	198.39	62,9	22,9	2,746	1,596 – 4,725	0,001
N-нитрозопирролидин	C ₄ H ₈ N ₂ O	100.12	71,9	14,6	4,931	2,456 – 9,899	0,001
Трихлорэтен	C ₂ HCl ₃	131.38	36,0	16,7	2,157	1,081 – 4,304	0,018

Таблица 3. Показатели фекальных ЛОС на 28 день жизни

Наименование ЛОС	Химическая формула	Молекулярная масса (g/mol)	I группа (%)	II группа (%)	RR	ДИ	p
Тетрадекан	C14H30	198.39	57,3	16,7	3,438	1,781 – 6,636	0,001
N-нитрозопирролидин	C4H8N2O	100.12	62,9	10,4	6,040	2,595 – 14,059	0,001
Трихлорэтен	C2HCl3	131.38	28,4	29,2	0,974	0,561 – 1,691	0,926

Одним из наиболее значимых соединений как на 14, так и на 28 день жизни явился тетрадекан ($p < 0,001$). На 14 день в I группе тетрадекан выявлен у 56 (62,9%) детей, во II – у 11 (22,9%), отсутствовало данное вещество в I группе у 33 (37,1%) детей, во II – у 37 (77,1%). Относительный риск (RR) развития бронхолегочной дисплазии составил 2,746 с 95% ДИ [1,596-4,725].

На 28 день тетрадекан содержался у 51 (57,3%) пациента I и у 8 (16,7%) – II группы. Отсутствовало данное вещество у 38 (42,7%) и 40 (83,3%) пациентов I и II групп, соответственно. Относительный риск (RR) развития бронхолегочной дисплазии при наличии тетрадекана в кале на 28 день составил 3,438 с 95% ДИ [1,781-6,636].

Сравнивая наличие в кале тетрадекана между 14 и 28 днем статистически значимых изменений в структуре не выявлено ни в I, ни во II группах ($p = 0,063$ и $p = 0,250$, соответственно).

Группы статистически значимо различаются на 14 и 28 день по наличию такого соединения в кале как N-нитрозопирролидин ($p < 0,001$). На 14 день N-нитрозопирролидин обнаружен у 64 (71,9%) пациентов I и 7 (14,6%) II группы. Данное вещество отсутствовало у 25 (28,1%) и 41 (85,4%) пациентов I и II групп, соответственно. Относительный риск (RR) развития бронхолегочной дисплазии при наличии N-нитрозопирролидин в кале составил 4,931 с 95% ДИ [2,456-9,899].

На 28 день в I группе наличие N-нитрозопирролидина определялось у 56 (62,9%) пациентов, во II – у 5 (10,4%). Отсутствовало данное вещество в I группе у 33 (37,1%), во II – у 43 (89,6%). Относительный риск (RR) развития бронхолегочной дисплазии при наличии N-нитрозопирролидина в кале на 28 день составил 6,040 с 95% ДИ [2,595-14,059].

При сравнении данного вещества между 14 и 28 днем выявлено статистически значимое уменьшение в структуре наличия в кале N-нитрозопирролидина в I группе ($p = 0,008$), во II группе количество случаев выявления N-нитрозопирролидина статистически значимо не изменилось ($p = 0,500$).

По содержанию трихлорэтена выявлены статистически значимые различия на 14 день ($p = 0,018$). В I группе трихлорэтен в кале недоношенных детей выявлен в 32 (36,0%) случаях, во II – в 8 (16,7%). Отсутствовало указанное летучее соединение у 57 (64,0%) пациентов I и 40 (83,3%) – II группы. Относительный риск (RR) развития бронхолегочной дисплазии при наличии трихлорэтена в кале на 14 день составил 2,157 с 95% ДИ [1,081-4,304].

Однако, группы не имеют статистически значимых различий по наличию данного соединения на 28 день ($p = 0,926$). Трихлорэтен содержится у 25 (28,4%) пациентов I и 14 (29,2%) II группы. Данное вещество отсутствовало у 63 (71,6%) и 34 (70,8%) пациентов I и II групп, соответственно. Относительный риск (RR) развития бронхолегочной дисплазии при наличии трихлорэтена в кале на 28 день составил 0,974 с 95% ДИ [0,561-1,691].

Статистически значимых изменений в структуре наличия в кале трихлорэтена при сравнении данных между 14 и 28 днем жизни в I группе не выявлено ($p = 0,265$), в контрольной группе количество случаев выявления статистически значимо снизилось ($p = 0,031$). В связи с тем, что данное соединение, хотя и имеет статистическую значимость на 14 день жизни, оно наблюдалось всего в 36% случаев, следовательно дальнейший анализ по нему не проводился.

Результаты исследования обработаны методом дискриминантного анализа, в результате чего получена следующая модель (1):

$$Y = 1,990 * X_1 + 0,709 * X_2 - 1,337, \quad (1)$$

где Y – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия БЛД, X – детерминанты.

Детерминанты представлены в таблице 4.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием БЛД -0,928, а при наличии БЛД 0,501. Соответственно, константа дискриминации равна -0,363.

Таблица 4. Детерминанты, определяющие развитие бронхолегочной дисплазии

№ п/п	Детерминанты	X	Коэффициенты канонической функции
1	N-нитрозопирролидин на 14 день	X1	1,990
2	Тетрадекан на 28 день	X2	0,709
3	Константа		-1,337

Таблица 5. Критерий для функций λ Уилкса

λ Уилкса				
Критерий для функций	λ Уилкса	χ^2	Степень свободы	p
Бронхолегочная дисплазия	0,680	51,768	2	<0,001

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента λ Уилкса установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (таблица 5). Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска развития БЛД определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (1): при значении функции более $-0,363$ пациент относился к группе высокого риска развития БЛД, при значении функции менее $-0,363$ – к группе низкого риска.

В проведенном исследовании случай-контроль мы обнаружили, что выявленные ЛОС в кале недоношенных детей отличаются между основной и контрольной группами на 14 и 28 день жизни. В настоящее время существует только одно исследование, в котором фекальные ЛОС оценивались как потенциальный биомаркер у недоношенных детей с риском развития БЛД. В данном исследовании ЛОС определяли в кале, используя портативный аппарат eNose на 7, 14, 21 и 28 день жизни, одновременно оценивая микробиоту кишечника [24]. Результаты этого исследования показали значимую разницу в профилях ЛОС между исследуемыми группами. Следовательно, оно продемонстрировало, что кал является возможным биоматериалом для анализа ЛОС при БЛД, предполагая, что ось кишечник-легкие участвует в патогенезе. Следует отметить, что с помощью аппарата eNose не представляется возможным идентификация ЛОС.

Наше исследование уникально, так как анализ проведен с помощью ГХ/МС, в результате чего идентифицированы ЛОС в кале. Однако имеются и недостатки: в исследовании мы не смогли сравнить ЛОС в кале с ЛОС выдыхаемого воздуха. Результаты настоящего исследования предполагают, что у недоношенных детей, у которых развивается БЛД, профили ЛОС могут иметь потенциал в качестве раннего диагностического биомаркера развития БЛД. Раннее прогнозирование БЛД необходимо для инициирования профилактических стратегий в выбранной популяции новорожденных и избежания потенциально опасного лечения у тех, кто не подвержен риску развития БЛД.

Выводы. Анализируя полученные данные следует заключить, что выявленные фекальные соединения тетрадекан и N-нитрозопирролидин в кале на 14 и 28 день жизни у недоношенных детей, рожденных с весом менее 1500 грамм, по всей вероятности, участвуют в системных воспалительных процессах развития БЛД, следовательно, они являются предикторами ее развития. Анализ ЛОС показал достаточную способность прогнозировать развитие БЛД, однако для подтверждения данного вывода необходимо продолжить исследования на более многочисленной когорте новорожденных. Одновременный анализ ЛОС в кале и выдыхаемом воздухе может обеспечить целостное представление о потенциале ЛОС в качестве раннего диагностического биомаркера БЛД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Luca Bonadies, Patrizia Zaramella, Andrea Porzionato, Giorgio Perilongo, Maurizio Muraca, Eugenio Baraldi. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 May; 9(5):1539.
2. Mitali Sahni, Vineet Bhandari. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. *F1000Research* 2020, 9 (Faculty Rev):703
3. Eduardo Villamor-Martinez, MSc, MA, María Álvarez-Fuente, MD, PhD, [...], and Eduardo Villamor, MD, PhD. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants. A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA Network Open*. 2019;2(11):e1914611.
4. Ahmed El-Saie and Binoy Shivanna Novel Strategies to Reduce Pulmonary Hypertension in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Front. Pediatr*. 2020; 8:201.
5. Сыздыкова М.М., Моренко М.А. Патогенетические аспекты развития бронхолегочной дисплазии. *Астана медициналык журналы*. 2018;3:61 – 72.
6. Anais Godeluck, Patrick Gérardin, Duksha Ramful. Mortality and severe morbidity of very preterm infants: comparison of two French cohort studies. *BMC Pediatrics*. 2019; 19:360
7. Rajamma Mathew. Signaling Pathways Involved in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Hypertension. *Children*. 2020;7(8):100.
8. Bernard Thébaud, Kara N. Goss, Alan H. Jobe. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Nov 14; 5(1):78.
9. Sharon A. McGrath-Morrow, Joseph M. Collaco. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2019, Vol. 13: 1–15
10. Wannasiri Lapcharoensap, Mihoko V. Bennett, [...], and Dmitry Dukhovny. Hospitalization costs associated with bronchopulmonary dysplasia in the first year of life. *Journal of Perinatology*. 2020; 40:130–137
11. Nidhy Varghese, MD and Danielle Rios, MD, MS. Pulmonary Hypertension Associated with Bronchopulmonary Dysplasia: A Review. *Pediatric Allergy, Immunology and Pulmonology*. 2019, 12; 32(4):140-148.
12. Meredith E. Mowitz, Rajeev Ayyagari, Sujata P. Sarda. Health Care Burden of Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7:510.
13. Dandan Chen, Jing Chen, and Xiaoli Zhu. Respiratory Morbidity and Lung Function Analysis During the First 36 Months of Life in Infants With Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). *Frontiers in Pediatrics*. 2019; 7:540.
14. Cho-Ming Chao, Saverio Belluscì. Targeting Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension (BPD-PH): Potential Role of the FGF Signaling Pathway in the Development of the Pulmonary Vascular System. *Cells*. 2020;8(9):1875.
15. Buijck M, Berkhout DJ, de Groot EF, Benninga MA, van der Schee MP, Kneepkens CM, et al. Sniffing Out Paediatric Gastrointestinal Diseases: The Potential of Volatile Organic Compounds as Biomarkers for Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):585-91.
16. Wojciech Filipiak, Pawel Mochalski, Jakob Troppmair. A Compendium of Volatile Organic Compounds (VOCs) Released By Human Cell Lines. *Current Medicinal Chemistry*, 2016, 23, 2112-2131.
17. Daniel K Chan, Cadman L Leggett, and Kenneth K Wang. Diagnosing gastrointestinal illnesses using fecal headspace volatile organic compounds. *World J Gastroenterol*. 2016 January 28; 22(4): 1639-1649
18. Valentin-Mihai Dospinescu, and James A. Covington. Sniffing Out Urinary Tract Infection—Diagnosis Based on Volatile Organic Compounds and Smell Profile. *Biosensors* 2020, 10(8), 83.
19. Jae-Woo Kwon, Hee-Won Park, Seung-Joon Lee. Exposure to volatile organic compounds and airway inflammation. *Environmental Health* (2018) 17:65. [\[17\]](#) [\[SEE\]](#)
20. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55-63.
21. Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*. 2016;22(10):1079-89.
22. I-Ling Chen and Hsiu-Lin Chen. Lung function in adults

born prematurely with bronchopulmonary dysplasia. *Translational Pediatrics*. 2020;9(3):210-212

23. Erica Mandell, Erik B. Hysinger, Sharon A. McGrath-Morrow. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 1; 201(11): 1327–1329.

24. Daniel J C Berkhout, Hendrik J Niemarkt, Marc A Benninga, Andries E Budding, Anton H van Kaam. Development of severe bronchopulmonary dysplasia is associated with alterations in fecal volatile organic compounds. *Pediatr Res* 2018 02 22;83(2):412-419.

SUMMARY

ROLE OF FECAL VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS IN THE DIAGNOSIS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Syzdykova M., Morenko M., Gatauova M., Temirkhnova R., Shnaider K.

NAO “Medical University Astana”, Nur-Sultan, Kazakhstan

The aim of the study was to analyze fecal volatile organic compounds in premature babies born with a weight of less than 1,500 grams in order to identify predictors of BPD.

The study presents the results of the study in parallel groups, which are represented by premature babies born with a weight of less than 1500 grams.

In the course of scientific work, 137 children were examined, from which stool samples were taken on the 14th and 28th days of life to detect VOCs using gas chromatography with mass spectrometry (GC/MS). The Torion T-9 GC / MS was used to separate and identify the VOCs present in the feces of the subjects. After sampling, these children were further divided into two groups: group I (main) - children who realized BPD (n=89) and group II (control) - children who did not realize BPD (n=48).

During the study, 28 VOCs were found in the feces of the subjects on the 14th and 28th days of life, among which the three most significant were identified, among them tetradecane, N-nitrosopyrrolidine, and trichlorethene.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, premature babies, volatile organic compounds.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ФЕКАЛЬНЫХ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ БРОНХОЛЕГочНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Сыздыкова М.М., Моренко М.А., Гатауова М.Р., Темирханова Р.Б., Шнайдер К.В.

NAO «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Целью исследования явился анализ фекальных летучих органических соединений у недоношенных детей, рожденных с массой менее 1500 грамм, для выявления предикторов развития бронхолегочной дисплазии.

Исследованы 137 детей, рожденных с массой менее 1500 грамм, у которых на 14 и 28 день жизни забраны образцы кала для выявления летучих органических соединений (ЛОС) с

помощью газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Разделение и идентификацию ЛОС, присутствующих в кале исследуемых, осуществляли посредством прибора Torion T-9 GC/MS. После отбора проб, дети разделены на две группы: I группа (основная) – дети (n=89) с диагностированной бронхолегочной дисплазией (БЛД); II группа (контрольная) – дети (n=48) без БЛД.

В ходе исследования в кале детей на 14 и 28 день жизни обнаружено 28 ЛОС, среди которых выделено три наиболее значимых - тетрадекан, N-нитропириролидин и трихлорэтен.

Результаты настоящего исследования предполагают, что у недоношенных детей с БЛД профили ЛОС могут рассматриваться в качестве раннего диагностического биомаркера развития БЛД. Раннее прогнозирование БЛД необходимо для инициирования профилактических стратегий в выбранной популяции новорожденных и избежания потенциально опасного лечения у детей, не подверженных риску развития БЛД.

რეზიუმე

ფეკალური აქროლადი ორგანული შენაერთების როლი ბრონქოპულმონური დისპლაზიის დიაგნოსტიკაში

მ. სიზდიკოვა, მ. მორენკო, მ. გატაუოვა, რ. ტემირხანოვა, კ. შნაიდერი

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფეკალური აქროლადი ორგანული შენაერთების ანალიზი ბრონქოპულმონური დისპლაზიის განვითარების პრედიქტორების გამოვლენისათვის 1500 გრამამდე წონით დაბადებულ დღენაკლულ ბავშვებში.

გამოკვლეულია 137 ბავშვი, რომელთაგანაც დაბადებულია მე-14 და 28-ე დღეს აღებულია განავლის სინჯები ფეკალური აქროლადი ორგანული შენაერთების განსაზღვრისათვის გაზოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით მასპექტრომეტრით. განავალში არსებული აქროლადი ორგანული შენაერთების გამოყოფა და იდენტიფიკაცია განხორციელდა ხელსაწყოთი Torion T-9 GC/MS. სინჯების აღების შემდგომ ბავშვები დაიყო ორ ჯგუფად: I ჯგუფი (ძირითადი, n=89) – ბავშვები დიაგნოსტირებული ბრონქოპულმონური დისპლაზიით, II ჯგუფი (საკონტროლო, n=48) - ბავშვები ბრონქოპულმონური დისპლაზიის გარეშე.

კვლევის შედეგად მე-14 და 28-ე დღეს ბავშვების განავალში აღმოჩენილია 28 აქროლადი ორგანული შენაერთი, რომელთა შორის გამოიყო სამი ყველაზე მნიშვნელოვანი – ტეტრადეკანი, N-ნიტროპიროლიდინი, ტრიქლორეთანი.

ავტორები ვარაუდობენ, რომ დღენაკლულ ბავშვებში ბრონქოპულმონური დისპლაზიით აქროლადი ორგანული შენაერთების პროფილი შეიძლება განხილული იყოს ბრონქოპულმონური დისპლაზიის განვითარების ადრეულ სადიაგნოსტიკო მარკერად. ბრონქოპულმონური დისპლაზიის ადრეული პროგნოზირება აუცილებელია პროფილაქტიკური სტრატეგიის ინიცირებისათვის ახალშობილთა ამ პოპულაციაში და პოტენციურად საშიში მკურნალობის თავიდან აცილებისათვის ბრონქოპულმონური დისპლაზიის განვითარების რისკის არმქონე ბავშვებში.

SYSTEMATIZATION OF STAINED DENTAL PLAQUE IN CHILDREN

¹Ostrianko V., ²Yakubova I., ²Buchinskaya T., ³Volkova S., ²Tsypan S., ²Skrypnyk Y.

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education;

²Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University», Ukraine

Dental plaque is an umbrella term for tooth deposits and calculus. The dental plaque is a structurally and functionally organized biofilm, attached to the hard surface of the tooth. It is composed of polymers of bacterial origin and coated with a matrix [12]. The term «dental calculus» is used to mean dense (hard) mineralized deposits which form on teeth, exposed to an environment supersaturated with minerals and least cleaned. Many authors have proposed classifications of various types of dental deposits. MI Groshikov [4] in his classification distinguishes the soft plaque (white plaque, smoker's plaque, green plaque) and hard deposits such as calculus. The classification of GN Pakhomov (1982) [4] seems more complete as it covers non-mineralized dental deposits (pellicle, dental plaque, white matter (soft dental plaque), food debris) and mineralized dental deposits (supragingival calculus, subgingival calculus). However, we feel it not entirely appropriate to classify food residues as dental deposits, rather they should be viewed as a favorable environment for growth and maturation of dental deposits. All dental deposits have various degrees of fusion with the surface on which they were formed, while in food residues real fusion is not observed, only in certain species food may have a short-term adhesion to the surface due to their viscosity, but over time their adhesion decreases rapidly. SB Ulitovsky (1999) suggested an extended classification of deposits on teeth [4]:

Dental deposits are classified by:

I. degree of density;

II. degree of mineralization;

III. localization;

IV. severity;

V. place of deposition;

VI. growth stage.

I. By the degree of density they differentiate soft, mixed, semi-hard (those that are compacted), hard deposits;

II. By the degree of mineralization:

1. plaque (0-stage of generation);

2. non-mineralized (1st - mild phase of spread and accumulation);

3. mineralizing (2nd - transitional phase with compaction under way);

4. mineralized (3rd - final phase of dental calculus formation).

III. By the localization:

1. supragingival:

- by density (soft, hard, mixed);

- by distribution (towards the periodontal sulcus, incisal edge, deep into the fissures, stable);

2. mixed;

3. subgingival;

- by density (solid);

- by height (in the cervical region, the upper third of the root, to the middle of the root length, to the apex of the root);

- by localization (one root surface, two, three, root bifurcation area, total).

IV. By the severity:

1. tooth plaque;

2. soft plaque;

3. soft plaque with minor subgingival calculus;

4. pronounced supragingival calculus without destruction of the

periodontal sulcus;

5. insignificant supragingival calculus with destruction of the periodontal sulcus;

6. pronounced supragingival calculus with destruction of the periodontal sulcus;

7. pronounced subgingival calculus growing along the root.

V. By the place of deposition:

1. on teeth;

2. on seals;

3. on crowns;

4. on fixed dentures;

5. on removable dentures;

6. on tartar

VI. By the growth stages

1. growth of dental plaque outside;

2. growth inward;

3. mixed growth;

4. stable growth (in some cases can be considered as a transitional phase).

Doc. MUDr. Ivo Drizhal, CSc. (2001) proposed a simplified classification of dental deposits [4]: supragingival plaque (coronal and marginal), subgingival plaque, fissure plaque.

The dental plaque is differentiated into two categories by P. Godoroja and O. Dulghieru (2004) [8], namely: supra- and sub-gingival. Supra-gingival plaque at and above the dento-gingival junction is most commonly found at: gingival third of the crown of the tooth, inter-proximal areas, pits and fissures and also on other such surface with irregularities. Sub-gingival plaque below the dento-gingival junction is usually divided into: tooth adherent zone, epithelial adherent zone, non adherent zone [8].

In the international classifier of diseases (ICD-10), chapter XI Diseases of digestive organs (K00-K93): class Diseases of oral cavity, salivary glands and jaws (K00-K14), deposits (growth) on teeth (K03.60) are presented as: concrete, black, green, white, orange, tobacco ones [11].

Having examined the relevant literature, we failed to find a full and comprehensive classification of stained plaque, which may be of much use for clinicians, since this type of plaque occurs in both children and adults [5,9,10,14,17,18,22,23,25].

Thus, the aim of our study was to present a more complete systematization of stained plaques.

Materials and methods. The results of a survey of 154 children aged 6 to 15 years, who sought dental care in the pediatric clinic No. 1 of the Darnitsky district of Kyiv, Ukraine [15] and 408 children aged 6 to 17 years, who are students at the gymnasium No. 295 of the Darnitsky district of Kyiv, Ukraine [10] are presented in Table 1.

The children's health data were obtained from the primary medical records № 112/o «History of child development» (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 527 dated 28.07.2014, with amendments № 587 dated 28.02.2020).

Based on a literature review and two own studies [10,15], a systematization of stained plaque, which takes into account the color of plaque, its localization, the degree of cariogenicity and classes of associated diseases (according to the international classification of diseases of 10th revision - ICD 10) is proposed.

Table 1. The prevalence of stained plaque in the examined children, intensity of dental caries and cavities depending on the color of stained plaque

Color of stained plaque	Number of children with stained dental plaque, n	DMF+df-index, teeth (M±m)	DMF+df-index, cavities (M ± m)	The number of children from the total number with stained dental plaque, %	The number of children from the total number of examined children, %
The results of our own research, involving 154 children aged 6 to 15 years [15]					
Orange	13	8,85±2,19	9,62±2,93	40,62	8,44
Green	7	4,57±1,81	4,86±2,34	21,88	4,55
Black	7	1,0±1,29	1,29±1,89	21,88	4,55
Brown	5	0,6±0,89	0,6±0,89	15,62	3,25
Total/Average	32	5,57±3,94	6,35±4,69	100	20,79
The results of our own research, involving 408 schoolchildren aged 6 to 17 years [10]					
Orange/Yellow	19	6,7	-	59,38	4,66
Black	12	3,0	-	37,5	2,94
Brown	1	11,0	-	3,12	0,25
Total/Average	32	5,18	-	100	7,85

Results and discussion. Given the prevalence of stained plaque, we propose to systemize it by a number of indicators.

I. Stained plaque can be classified by COLOR:

1. Black stain. Black stain, along with dental caries, is another challenge in pediatric dentistry [17, 25]. Its prevalence rate in children varies from 2.4 to 18% [2,6,7,13,14,25], while the studies in adults are few [23].

In the European part of the continent of Eurasia, the prevalence of black stain is 7.54% in children of 4-11 years (n=1100) in Valencia (Spain), 6.3% in children of 6-12 years (n=1086) in Potentsa (Italy) [25], 3.1% in 6-year-old children (n=3272) in Oviedo (Spain) [13], 2.4% in children of 3-5.5 years (n=950) in Thessaloniki (Greece) [3].

In our studies black plaque was diagnosed in 2.94 [10] to 4.55% [15] of children aged 6 to 17 years (n=562) in Kyiv, Ukraine.

In the Asian part of Eurasia the prevalence of black stain is 16% in children of 10-12 years (middle age 11.7±1.1 years) (n=1748) [25], 18% in children of 6-12 years (middle age 9.4±1.9 years) (n=1472) in Udaipur (India) [1], 9.9% in children (middle age 4.55 years) (n=1937) in Shanghai (China) [6].

In South America the prevalence of black stain is 3.5% in children of 5 years (n=1120) [7] and 14.8% in children of 6-12 years (n=263) [25] in Pelotas (Brazil), 4.16% in children of 3-10 years (n=433) in Rosario (Argentina) [25].

The black stain is tightly adhered to the enamel surface and cannot be removed with a probe (Fig. 1).



Fig. 1. Child, 7 years old. Black stain

2. Brown stain. In our studies, brown plaque was diagnosed in 0.25 [10] to 3.25% [15] of children aged 6 to 17 years (n=562) Kyiv, Ukraine.

Dark brown plaque resembles the plaque of smokers [24].

Brown plaque occurs as a result of exposure to exogenous factors: food and beverages (tea, coffee, wine, cat (leaves of *Catha edulis*, Arabic tea, etc.), tobacco products, metals, iodine, rinsing with solutions of chlorhexidine, cetylpyridine chloride, toothpastes with fluoride [21], tin fluoride, doxycycline [19].

Intensive staining of dark brown dental plaque appears, apparently, for the same reason as pigmentation in periodontal disease: hemosiderin and other products of erythrocyte death, which appear in saliva due to diffuse bleeding of the gums, paint the plaque dark [24].

Dark brown plaque occurs primarily in children without periodontal inflammation [24].

Dark brown plaque is firmly attached to the necks of the teeth [24].

Brown stain is poorly removed with a probe (Fig. 2).



Fig. 2. Child, 7 years old. Brown stain

3. Green stain. In our studies, green plaque was diagnosed in 4.55% [15] of children aged 6 to 15 years (n=154) in Kyiv, Ukraine.

Green plaque is most common in children with poor oral hygiene [21]; it may follow the destruction of blood pigments after gingival bleeding or can be caused by chromogenic bacteria, chemical compounds of copper, nickel [15,21].

It is known that green plaque is tightly connected to the enamel of the tooth, it is very hard to remove by a toothbrush and it is sufficiently difficult to remove by instruments [15].

The green plaque is observed to frequently combine with other types of plaque. In general, the green colour has most often shades of marsh color (Fig. 3). Perhaps, it should be additionally divided according to the intensity of staining: a) intense; b) of low intensity.



Fig. 3. Child, 7 years old. Green plaque.

4. Orange stain. In our studies, orange plaque was diagnosed in 4.66 [10] to 8.44% [15] of children aged 6 to 17 years (n=154) Kyiv, Ukraine.

The orange plaque is associated with the influence of chromogenic bacteria, metals and doxycycline [19].

Yellow-gold stains on the surface of teeth can form with tin fluoride (SnF₂). It is believed that the low pH of SnF₂ causes denaturation of the pellicle protein under the influence of sulfhydryl groups, which subsequently form tin sulfide, giving the corresponding shade [14].

This type of the dental plaque is characterized by an orange color of varying intensity, which is poorly stained by dyes. The soft texture of the orange plaque makes it easy to remove with a probe (Fig. 4).



Fig. 4. Child, 6 years old. Orange plaque

5. Blue stain. When examining a 4-year-old child with West syndrome (a special form of epilepsy in infants in the first year of life), blue plaque was found. After histopathological examination of the material, *Pseudomonas aeruginosa* was isolated. Blue-pigment-producing bacteria are commonly shed in chronic lung infections [5].

II. COMBINING OF PLAQUES:

1. One color plaque – the plaque is colored in the same color (Fig. 5).



Fig. 5. Child, 7 years old. Black stain on the teeth of the upper jaw

2. Combined dental plaque. Occasionally, children were noted to have several types of stained plaque [14], such as orange and brown, and soft white (Fig. 6).



Fig. 6. Child, 8 years old. Combined plaque, several types of stained plaque present, such as orange and brown, and soft white

III. BY THE DEGREE OF SUSCEPTIBILITY TO CARIES:

The assessment of dental plaque cariogenicity was carried out according to the procedure proposed by J.L. Hardwick, E.B. Manly (1952); the acid activity was determined with the use of the colorimetric method of indicator's color changing from yellow to pale orange (0-30%); from pale orange to red (40-60%); from red to dark red (70-100%); methylene red was used as a color indicator for dental plaque. One percent of glucose solution was applied for several minutes on the tooth enamel; 0.1% aqueous solution of methylene red was applied on the surface of lower incisors. The results of staining were interpreted in the following way: the indicator was positive if the color of the stained plaque changed to red; the indicator was negative if the color did not change.

1. High degree of cariogenicity.

When stained with the methylene red, 100% of the orange plaque samples showed a change in color, and therefore, this type of plaque has a high degree of cariogenicity.

After the removal of plaque in 22 of 32 pediatric patients with orange plaque (68.75%) on the enamel surface there were detected the demineralization zones in the form of matte chalky areas or carious cavities within the boundaries of the mantle dentin (Fig. 7).

According to the researchers of the orange plaque, this is due not only to impaired self-cleaning and unsatisfactory oral hygiene, but also to changes in the properties of enamel, a decrease in its structural and functional resistance, which enhances the processes of enamel demineralization [15].



Fig. 7. Child, 6 years old. Orange plaque. On the enamel surface, the demineralization zones in the form of matte chalky areas and carious cavities within the boundaries of the mantle dentin are detected

2. Low degree of cariogenicity

When stained with methylene red the black and brown dental plaque did not show the change in the indicator color, therefore, these types of plaque can be considered as having a low degree of susceptibility to caries.

When staining the green plaque with methylene red, no change in the indicator color was observed, only the green color of the plaque increased, which can also be considered as having a low degree of cariogenicity.

After removing the black and brown plaque, the surface of the tooth enamel underneath was shiny, without damage or traces of demineralization. After professional cleaning of the teeth of patients with black plaque, the plaque was observed to re-form after two months [25].

IV. BY LOCALIZATION.

For black stain, localization in the area of the necks of all groups of teeth is characteristic, and sometimes black stain covers the entire surface of the tooth (Fig. 8). It can be deposited in the form of stripes on the tooth along the edge of the gums or spots on the vestibular and lingual surfaces.



Fig. 8. Child, 7 years old. Black stain on the teeth of the lower jaw

Brown plaque generally forms on existing soft plaque, such as between teeth, closer to the marginal edge of the gum, in depressions and fissures [21].

Dark brown plaque is found mainly on the front teeth of children and is located in a narrow strip along the gingival margin [24].

Brown plaque was detected in natural cavities of teeth, on lingual surfaces in the form of a thin colored layer and was poorly removed with a probe (Fig. 3).

For green colored plaque it is typical to localize only on the labial and buccal surface of the milk and permanent teeth in the form of a border or furrows in the gum edge (mainly in children). Deposits on the teeth of the upper jaw are noted more often, than those on the teeth of the lower jaw. Under a microscope, the enamel of such teeth is covered in numerous thin holes, densely populated with bacteria [1].

Green plaque was noted to form on the vestibular surfaces of the anterior group of teeth (see Fig. 4).

Orange plaque is more often localized in the cervical region of the molars; can also be observed on the incisors of the upper and lower jaw (Fig. 9).



Fig. 9. Child, 6 years old. Orange stain

To sum up the above, stained plaque was mainly localized:

1. On permanent teeth.
2. On milk teeth.

On types of teeth:

1. On the incisors.
2. On the canines.
3. On the premolars.
4. On the molars.
5. Combined localization.

On tooth surfaces:

1. On the chewing surface of the tooth.
2. On the cervical surface of the tooth.
3. On the lingual surface of the tooth.
4. On the vestibular surface of the tooth.
5. On the oral surface of the tooth.
6. Non-systemic raid.

Colored dental plaque, according to the degree of distribution, could occupy:

1. Up to 1/3 of the tooth crown.
2. Up to 2/3 of the tooth crown.
3. More than 2/3 of the tooth crown.

Also, stained plaque varied in time of occurrence:

1. Permanent.
2. Appearing periodically.

Table 2. The incidence of stained dental plaque in the main classes of diseases [15]

Letter	Class	Title	Color of stained plaque								Total abs.	% of number of children, n=64
			Orange		Black		Green		Brown			
			number of children, n=32		number of children, n=19		number of children, n=7		number of children, n=6			
			abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%		
A	I	Certain infectious and parasitic diseases	-	-	6	31,58	-	-	-	-	6	9,38
B												
D	III	Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	3	9,38	3	15,79	-	-	1	16,67	7	10,94
J	X	Diseases of the respiratory system	13	40,63	8	42,11	3	42,86	2	33,33	26	40,63
K	XI	Diseases of the digestive system	5	15,63	5	26,32	2	28,57	3	50,00	15	23,44
N	XIV	Diseases of the genitourinary system	21	65,63	-	-	1	14,29	1	16,67	23	35,94
Total abs.			42		22		6		7		77	
More than 2 classes of diseases at a time			13	40,63	6	31,58	-	-	1	16,67	20	31,25

V. RELATING TO THE CLASS OF THE DISEASE (ICD 10).

Associated diseases were detected in 52 (81.25%) children, with most of them belonging to 5 classes of diseases according to ICD 10. As seen in Table. 2, the prevalent disease classes are as follows: Class X («Respiratory diseases») - 40.63%, Class XIV («Diseases of the genitourinary system») - 35.94%, Class XI («Digestive diseases») - 23.44%. Class III («Diseases of the blood and blood-forming organs») was detected in 10.94%, Class I («Some infectious and parasitic diseases») in 9.38% of children. 31.25% of children had two or more classes of diseases.

It is known that the associated diseases of different classes give dental plaques specific colors [14].

The black dental plaque was found in children: with some infectious and parasitic diseases (class I (B65-B83): ascariasis (B77.0)¹ [15]; with blood diseases (class III (D50-D89): iron deficiency anemia (D50) [13]; with endocrine, nutritional and metabolic diseases (class IV (E00-E90): malnutrition (E40-E46) [26]; with mental and behavioral disorders (class V (F00-F99): autism spectrum disorders (F84 .0, F84.1, F84.2, F84.3, F84.4, F84.8, F84.9) [27], expressive language impairments (F80.1), mild mental retardation (F70), general speech underdevelopment (F80.2), mental retardation (F88.8) [28], onychophagia (F98.8) [15]; with diseases of the ear and mastoid bone (class VIII (H60-H95): infectious processes in the internal (H83 .0) or middle ear (H65.0) [15]; with respiratory diseases (class X (J00-J99) [13]: influenza and pneumonia (J09-J18) [16], acute tonsillitis (J03), bronchial asthma (J45), chronic rhinitis and (J31.0) [15]; with diseases of the digestive system (class XI (K00-K93) [13]: enterocolitis (K55.1), functional disorders of the intestine, unspecified (K59.9) [27], maxillofacial anomalies: malocclusion due to sucking of the tongue, lips or fingers (K07.5) [15]; with skin diseases (class XII (L00-L99): allergic contact dermatitis (L23) [27]; with symptoms, signs and abnormalities (class XVIII (R00-R99): breathing through mouth (R06.5) [15].

¹After recovery from an associated disease, the black plaque gradually disappeared

Green dental plaque is found in patients with intestinal dysbiosis associated with gastroduodenitis [18].

Yellow dental plaque is detected in 1/3 of patients with chronic pyelonephritis [24].

The examination of 562 children revealed stained plaque in 64 children [10, 15]. The results were distributed according to the incidence in different classes of diseases (according to ICD 10) and are presented in Table 2.

We have noted [15], that green plaque is present in 3 out of 7 (42.86%) children with respiratory diseases (grade X), in 2 out of 7 (28.57%) children with digestive diseases (grade XI) (Fig. 10), in 1 out of 7 (14.29%) with diseases of the genitourinary system (XIV class).



Fig. 10. Child, 7 years old. Green plaque. Class XI («Diseases of the digestive system») in medical history

In our study [15], black plaque was recorded in 8 out of 19 (42.11%) children with respiratory diseases (class X), in 6 out of 19 (31.58%) children with parasitic diseases (class I), in 5 out of 19 (26, 32%) of children with diseases of the digestive system (XI class), and in 3 of 19 (15.79%) children with diseases of the blood and hematopoietic organs (III class) (Fig. 11).



Fig. 11. Child, 6 years old. Black stain. Class III ("Diseases of the blood and hematopoietic organs") in medical history

In our study [15], orange plaque was detected in 21 out of 32 (65.63%) children with history of diseases of the genitourinary system (XIV class of diseases) (Fig. 12), in 13 out of 32 (40.63%) children with respiratory diseases (X class), in 5 out of 32 (15.63%) children with digestive diseases (XI class), in 3 out of 32 (9.38%) children with diseases of the blood, hematopoietic organs (III class).



Fig. 12. Child, 6 years old. Orange plaque localized in the cervical region of primary canines and molars. Diseases of the genitourinary system (XIV class) in history



Fig. 13. Child, 8 years old. Combined brown and orange plaque, localized in the cervical region on the teeth of the lower jaw and on the vestibular surface of the incisors of the upper jaw. Diseases of the blood and blood-forming organs (III class) and of the genitourinary system (XIV class) in medical history. Identification of soft white dental plaque by staining the anterior group of teeth with methylene blue

Among the nosological units in children with the XIVth class of diseases in anamnesis, prevail: chronic cystitis, uric acid diathesis, chronic pyelonephritis. Considering high percentage of children with orange plaque, who had genitourinary diseases in history, it can be assumed that it is this pathology that affects its formation.

It was found that the group of children with orange plaque had the highest percentage (40,63%) of children, who simultaneously had associated diseases from two or more classes.

Among the examined children, a combination of several types of stained dental plaque was observed: brown and orange, as well as a light soft plaque (Fig. 13).

Also, the classification of colored plaque may consider its consistency (soft - orange, dense - black, brown, green).

Thus, given the linkages between the stained dental plaque and diseases in history, characteristics of the diet, intensity of the carious process, we systematized stained plaque by its color (black, brown, green, orange, blue), its localization on the tooth surface, the degree of cariogenicity (high, low) and class of diseases (according to ICD 10).

The present study is a part of the research, undertaken by the Pediatric Dentistry Department of the Private Higher Educational establishment «Kyiv Medical University»: «The Risk Assessment, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Treatment and Prevention of Different Pediatric Dental Diseases» (state registration number 0112U008260).

REFERENCES

1. Bhat S. Black tooth stain and dental caries among Udaipur school children. // International Journal of Public Health Dentistry. 2010; 1: 13–15.
2. Bircher M.E. Black Stain and Caries in Deciduous and Mixed Dentition.. e-Universitas UNR Journal [Online], Volumen 1 Número 1. Available in: <http://www.e-universitas.edu.ar/journal/index.php/journal/article/view/18> [Accessed on March 13, 2020].
3. Boka V, Trikalotis A, Kotsanos N, Karagiannis V. Dental caries and oral health-related factors in a sample of Greek preschool children. // European Archives of Paediatric Dentistry. 2013;14(6):363–368. Doi: 10.1007/s40368-013-0097-5.
4. Borodovitsina SI, Savelyeva NA, Tabolina ES. Prevention of dental diseases: textbook; Ryazan: OTSiOP, 2019.264 p.
5. Bussell RM, Deery C. Case report: Blue chromogenic dental staining in child with West syndrome. // Eur Arch Paediatr Dent. 2010. Vol.11. №6. 298–300. doi: 10.1007/BF03262767.
6. Chen X., Zhan J. Y., Lu H. X., Ye W., Zhang W., Yang W.J., et al. Factors associated with black tooth stain in Chinese preschool children. // Clinical Oral Investigations. 2014; 18(9): 2059–2066. Doi: 10.1007/s00784-013-1184-z.
7. França-Pinto C.C., Cenci M.S., Correa M.B., Romano A.R., Peres M.A., Peres K.G., et al. Association between black stains and dental caries in primary teeth: findings from a Brazilian population-based birth cohort. // Caries Research. 2012; 46(2): 170–176. Doi: 10.1159/000337280.
8. Godoroja P, Dulghieru O. Propedeutics and preventive dentistry. Chisinau: CEP Medicina 2004, p. 99.
9. Guimarães LP, Silva TA. Green teeth associated with cholestasis caused by sepsis: a case report and review of the literature. // Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003. Vol. 95, №4. 446–451. doi: 10.1067/moe.2003.43.
10. Horbach ND, Shchyrskya SM, Yakubova II, Sheremet OV, Kuzmenko YaS. Vyvchennia osoblyvostei pihmentovanoho zubnoho nalotu ta profilaktyka yoho vynyknennia u shkolariv m. Kyieva. // Sovremennaia stomatolohyia. 2017; 3(87): 41–44. [In Ukrainian].

11. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2015/en>. [Accessed on March 13, 2020].
12. Loban HA, Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YaO. Unikalni vlastyivosti mikroorhanizmv, shcho formuiut bioplivku porozhnyny rota. // Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2019; 3(114): 391–396. [In Ukrainian].
13. Martin J.M.G., Garcia M.G., Leston J.S., Pendas S.L., Martin J.J.D., Garcia-Pola M.J. Prevalence of black stain and associated risk factors in pre-school Spanish children. *Pediatrics International*. 2013; 55(3): 355–359. Doi: 10.1111/ped.12066.
14. Ostrianko VI, Isaeva NS, Jakubova II. Pigmentirovannyi zubnoj nalet u detej. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. 2011; 4(39): 7–9. [In Russian]
15. Ostrianko VI. Efektyvnist profesiinoi hihiieny porozhnyny rota v profilaktytsi kariiesu zubiv u ditei. The thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.22 Stomatology. National Medical Academy of Postgraduate Education named P. L. Shupik, Kyiv, 2013. [In Ukrainian]
16. Paredes Gallardo V., Paredes Cencillo C. Black stain: a common problem in pediatrics. // *An. Pediatr. (Barc.)*. 2005. Vol.62. 3: 258–260.
17. Pustovoit K.A., Ostrianko V.I., Yakubova I.I. Pihmentovanyi zubnyi nalit chornoho koloru. *Novyny stomatolohii*. 2014; 3(80): 34–38. [In Ukrainian].
18. Pustovoit KA, Ostrianko VI, Yakubova II. Vyvchennia osoblyvosti stomatolohichnoho statusu ditei 6–7 rokiv iz pihmentovanyim zubnym nalotom zelenoho koloru. *Profylaktycheskaia y detskaia stomatolohyia*. 2015. № 2 (13). 9 – 13 [In Ukrainian]
19. Ronay V, Attin T. Black stain - a review. // *Oral Health Prev. Dent*. 2011. Vol.9, №1. P. 37–45.
20. Sawyer DR, Nwoku AL. Malnutrition and the oral health of children in Ogbomoso, Nigeria. // *Asdc Journal of Dentistry for Children*. 1985; 52(2): 141–145.
21. Scully Crispian. *Color Atlas of Oral Diseases in Children and Adolescents* / Crispian Scully, Richard Welbury. WOLFE Publishing, 1994. P. 55–56.
22. Shay De, Haddox Jh., Richmond JI. An inorganic qualitative and quantitative analysis of green stain. // *Journ. Am. Dent. Assoc.* 1955. Vol. 50. №2. 156–160.
23. Shmuly T., Zini A., Yitschaky M., Yitschaky O. Can black extrinsic tooth discoloration predict a lower caries score rate in young adults? // *Quintessence International*. 2014; 45(5): 439–444.
24. Terekhova TN, Belik LP. Kompleksnoe lechenie i reabilitatsiya stomatologicheskikh proyavlenij patologii pochek v detskom vozraste: uchebnoe posobie. Minsk: BSMU, 2003. 20 p.
25. Żyła T, Kawala B, Antoszewska-Smith J, Kawala M. Black Stain and Dental Caries: A Review of the Literature. // *BioMed Research International*. 2015: 1–6. Doi: 10.1155/2015/469392.

SUMMARY

SYSTEMATIZATION OF STAINED DENTAL PLAQUE IN CHILDREN

¹Ostrianko V., ²Yakubova I., ³Buchinskaya T., ²Volkova S., ²Tsypan S., ²Skrypnik Y.

¹Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education; ²Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University», Ukraine

Deposits on teeth may differ in color and degree of cariogenicity. Their prevalence rate is up to 18%. The review of relevant

literature revealed a lack of classification of stained plaque in children. In this paper the systematization of stained plaque is proposed.

The aim of our study was to systematize stained dental plaques.

The literature review and two own researches, involving 154 children from 6 to 15 years and 408 children from 6 to 17 years, resulted in the proposed systematization of stained plaques, based on plaque color, its localization, degree of cariogenicity and classes of associated diseases (according to the international classification of diseases, 10th revision - ICD 10).

Colored dental plaque was found in 64 children from 6 to 17 years old. It is systematized according to its color (black, brown, green, orange, blue), its localization on the tooth surface, the degree of cariogenicity (high, low) and the class of associated diseases (according to ICD 10).

At present, the correlation between stained dental plaque formation and associated diseases, diet characteristics, carious process intensity, and oral microflora has not been sufficiently disclosed, and therefore these issues require further examination.

Keywords: dental plaque, black stain, brown stain, green stain, orange stain, systematization of colored dental plaques, the class of diseases.

РЕЗЮМЕ

СИСТЕМАТИЗАЦІЯ ПІГМЕНТИРОВАННИХ ЗУБНИХ НАЛЕТІВ У ДІТЕЙ

¹Острианко В.И., ²Якубова И.И., ³Бучинская Т.О., ²Волкова С.В., ²Циппан С.Б., ²Скрипник Ю.В.

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; ²Частное высшее учебное заведение «Киевский медицинский университет», Украина

Зубные отложения бывают разного цвета и степени кариеогенности. Их распространенность достигает 18%. Обзор соответствующей литературы выявил отсутствие классификации окрашенного зубного налета у детей. В статье предложена систематизация пигментированного зубного налета.

Целью исследования явилась систематизация пигментированного зубного налета у детей.

На основании обзора литературы и двух собственных исследований, проведенных на 154 детях в возрасте от 6 до 15 лет и 408 детях от 6 до 17 лет предложена систематизация окрашенного зубного налета с учетом его цвета, локализации, степени кариеогенности и классификации болезней, связанной с данными показателями (Международная классификация болезней 10 пересмотра – МКБ 10).

У 64 детей в возрасте от 6 до 17 лет выявлен зубной налет, который систематизирован с учетом цвета (черный, коричневый, зеленый, оранжевый, голубой), локализации на поверхности зуба, степени кариеогенности (высокая, низкая) и МКБ 10.

Взаимосвязь возникновения зубного налета различного цвета с классификацией болезней, особенностями пищевого рациона, интенсивностью кариозного процесса, микрофлорой полости рта по сей день недостаточно раскрыта, в связи с чем эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

რეზიუმე

კბილის პიკემენტრებული ნადების სისტემატიზაცია ბავშვებში

¹ვ.ოსტრიანკო, ²ი.აკუბოვა, ²ტ.ბუჩინსკაია,
²ს.ვოლკოვა, ²ს.ციპანი, ²ი.სკრიპნიკი

¹პ. შუპიკის სახ. დიპლომის შემდგომი განათლების ეროვნული სამედიცინო აკადემია; ²კიევის სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კბილის ნადები სხვადასხვა ფერისაა და ხასიათდება კარიესოგენურობის სხვადასხვა ხარისხით. მისი გავრცელება 18%-ს აღწევს. თანამედროვე ლიტერატურის მიმოხილვით გამოვლინდა ბავშვებში კბილის შეფერილი ნადების კლასიფიკაციის არარსებობა.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილის პიკემენტრებული ნადების სისტემატიზაცია ბავშვებში.

ლიტერატურის მიმოხილვის, ასევე, 6-15 წლის ასა-

კის 124 ბავშვზე და 6-17 წლის ასაკის 408 ბავშვზე ნატარებელი ორი საკუთარი კვლევის საფუძველზე ავტორების მიერ შემოთავაზებულია კბილის შეფერილი ნადების სისტემატიზაცია მისი ფერის, ლოკალიზაციის, კარიესოგენურობის ხარისხის და ამ მახევენებლებთან დაკავშირებული დაავადებების კლასიფიკაციის მიხედვით (დაავადებების საერთაშორისო კლასიფიკაცია, მეათე გადახედვა).

6-17 წლის ასაკის 64 ბავშვს გამოუვლინდა კბილის ნადები, რომელიც სისტემატიზირებულია ფერის (შავი, ყავისფერი, მწვანე, ნარინჯისფერი, ცისფერი), კბილის ზედაპირზე ლოკალიზაციის, კარიესოგენურობის (მაღალი, დაბალი) და დაავადებების საერთაშორისო კლასიფიკაციის (მეათე გადახედვა) მიხედვით.

კბილის სხვადასხვა ფერის ნადების განვითარების კავშირი დაავადებათა კლასიფიკაციასთან, კვების რაციონის თავისებურებებთან, კარიესული პროცესის ინტენსიურობასთან, პირის ღრუს მიკროფლორასთან დღემდე არ არის სათანადოდ ახსნილი; შესაბამისად, ეს საკითხები შემდგომ კვლევას საჭიროებს.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ АХТАЛА В КОСМЕТИКЕ И КОСМЕЦЕВТИКЕ

Явич П.А., Кахтелидзе М.Б., Чурадзе Л.И., Габелая М.А.

Тбилисский медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия

Грязь Ахтала является лечебной грязью псевдовулканического происхождения и представляет собой смесь густой массы грязи и воды. Ахтальскую грязь можно считать уникальной по лечебным свойствам, что связано как с химическим составом, так и с температурным режимом. Водный раствор, как и сама грязь, высокоминерализован, содержит в большом количестве соли Ca, Mg, Fe, Al, Sn, Br, I, F и других элементов [1]. Грязь содержит до 20% коллоидного комплекса, благодаря чему она пластичная и вязкая, легко наносится на кожу, образуя достаточно плотную поверхность. Грязь обладает сорбционной активностью, поэтому легко сорбирует с кожи микробную флору. Бальнеологические процедуры с использованием грязи Ахтала повышают защитные функции организма, применяется при заболеваниях позвоночника и костно-суставных поражениях, переломах костей, с целью реабилитации, при заболеваниях периферической нервной системы, радикулитах, плекситах, ишиасе, артритах, солевых наростах, для лечения различных кожных заболеваний - псориаза, экзем, дерматита. [2,8]. Несмотря на то, что местное население давно использует грязь при проблемах с кожей лица, в косметологических целях грязь Ахтала не используется. Хотя в последние годы описаны многочисленные косметические и косметические препараты, кремы для различных заболеваний кожи, маски, скрабы, эликсиры, содержащие либо различные лечебные грязи, либо их компоненты [4-7,9-11].

Использование самих неразбавленных лекарственных грязей для лечения кожи лица в ряде случаев ограничено риском раздражения и аллергических реакций, а также ее сенсорными свойствами. Поэтому более целесообразно применение в косметике и космецевтике самой грязи Ахтала, либо извлечений из нее липофильными растворителями,

в смеси с различными мазевыми основами. Основной проблемой при создании подобных систем является уровень солубилизации, т.е. стабильность их без расслаивания в течение времени применения. Следует учитывать и тот факт, что в зависимости от возможного применения мазей и кремов, в их состав вводятся растительные экстракты, кислоты, масла, некоторые органические и неорганические вещества, солубилизация которых со смесью основа + лечебная грязь (вытяжка из нее) также является определенной проблемой.

Целью проведенного исследования явилась разработка косметических и космецевтических систем, содержащих лечебную грязь Ахтала, обладающих достаточной стабильностью.

Материал и методы. На основании проведенных ранее экспериментов в большинстве случаев использовалась основа для получения кремов, содержащая моноглицериды дисстиллированные, эмульсионный воск, растительные масла, цетил пальмитат, стеарин, воск пчелиный очищенный, карбомер 940, глицерин, воду обессоленную. Следует отметить, что при изучении стабильности разработанных систем, что подчеркивает и уровень солубилизации, в качестве основного теста использовалось центрифугирование в течение 5 минут при числе оборотов ротора 6000 об/мин. Предварительное изучение использованной основы показало полное соответствие существующим требованиям [3]. Исследовался процесс солубилизации основы с лечебной грязью, с проэкстрагированной из грязи суммой липофильных веществ, с рядом растительных экстрактов (в виде сухих, водных и глицериновых экстрактов), с некоторыми растительными маслами, органическими кислотами и другими веществами, используемыми в косметических и космецевтических кремах.

Результаты и обсуждение. Рассмотрим процесс получения из лечебной грязи Ахтала липофильных экстрактов, которые фактически являются полупродуктами. Грязь после отделения от водной фазы и подсушивания под вакуумом до влажности 25-30%, перед использованием обрабатывалась УФ-светом. Для получения из нее вытяжек использовалась система: масло - 95% этанол. Проводилась 2-кратная экстракция при температуре 60-70°C. После охлаждения до температуры 20-25°C проводилось центрифугирование в течение 10 минут при 6000 об/мин. Учитывая, что каждое конкретное масло имеет определенную биологическую активность, для доказательства пригодности подобного процесса использовались масла, отличающиеся по своей химической структуре, включая парфюмерное. Его использование при изучении влияния ряда технологических параметров на экстракцию из грязи Ахтала липофильных веществ дает возможность применить для аналитических работ УФ-спектрофотометрию без дополнительных процедур. Изучение процесса экстракции в системе лечебная грязь - парфюмерное масло - 95% этиловый спирт в различных пропорциях показало, что наиболее целесообразным является соотношение компонентов 0,3:1,0:2,0. Предварительные эксперименты показали, что для максимального извлечения лечебной грязи необходима 3-кратная экстракция, что и было использовано в дальнейших исследованиях. Из-

учение влияния количества парфюмерного масла в экстракционной смеси показало, что нет четкой пропорциональной зависимости между количеством парфюмерного масла и степенью экстракции липофильных веществ, несмотря на явное увеличение их значений при более высоком содержании масла.

Изучение солюбилизации грязи Ахтала с основой, содержащей определенное количество оливкового масла, выявило возможность введения грязи в количестве до 6,0% (таблица 3). При этом необходимо добавить определенное количество обессоленной воды для избежания процесса деэмульгирования. В этих условиях при центрифугировании не наблюдается отделения водной либо масляной фракций, однако возможно отделение в определенной степени твердой фазы. Тот же процесс наблюдается при хранении крема в течение 1,0-1,5 года, в зависимости от количественного содержания в нем грязи.

Изучение кинетики экстракции показало, что оптимальное время проведения первой экстракции составляет, в среднем, 90 минут, однако при третьей экстракции необходимо, в среднем, 180 минут (таблица 4). Это, по всей вероятности, связано со снижением концентрации липофильных веществ на линии раздела фаз в процессе проведения экстракции и, как следствие, с уменьшением движущей силы процесса.

Таблица 1. Экстракция липофильных веществ при изменении количества масла

Соотношение лечебная грязь-масло-спирт (мл)	Количество проэкстрагированных липофильных веществ (%) от содержания в лечебной грязи
0.3:1:2	95.0
0.3:0.8:2	86.9
0.3:0.6:2	49.2
0.3:0.5:2	15.0

Заметное влияние оказывает и количество спирта в экстракционной смеси (таблица 2).

Таблица 2. Экстракция липофильных веществ при изменении количества 95% этанола

Соотношение лечебная грязь-масло-спирт (мл)	Количество проэкстрагированных липофильных веществ (%) от содержания в лечебной грязи
0.3:1:2	95.0
0.3:1:1.6	45.0
0.3:1:1.4	35.0
0.3:1:1.2	10,9
0.3:1:1.0	10,1

Таблица 3. Солюбилизация основы с грязью Ахтала (количество в основе оливкового масла 6,46%, обессоленной воды 52,10%)

№	Количество в основе лечебной грязи Ахтала, %	Осмотическая активность, %	Коллоидная стабильность	Выделение частиц грязи в осадок при центрифугировании	Термическая стабильность
1	5,0	160	Удовл.	Практически нет	Удовл.
	5,5	160	Удовл.	Практически нет	Удовл.
2	6,0	165	Удовл.	Незначительное количество	Удовл.
3	6,5	165	Удовл.	Сравнительное увеличение	Удовл.
4	7,0	180	Удовл.	Сравнительное увеличение	Удовл.
5	7,5	240	Неудовл.	Много, по объему до 20-25% от внесенного количества	Неудовл.

Таблица 4. Изучение кинетики экстракции

№ экстракции	Время экстракции (мин.)	Количество суммы проэкстрагированных липофильных веществ (%), от содержания в лечебной грязи
1	90,0	60
2	150,0	72
3	180,0	95,0

Таблица 5. Физико-химические данные ряда масел, полученные после экстракции ими грязи Ахтала

Название масла	Кислотное число $K_{ч}$ мг КОН/г.		Число омыл $Ч_о$ мг КОН/г.		Эфирное число $Э$ мг КОН/г.		Йодное число I		Перекисное число π ммоль/кг.	
	Масла	Экстракта	Масла	Экстракта	Масла	Экстракта	Масла	Экстракта	Масла	Экстракта
Оливковое	0.709	0.391	186.69	188.58	185.98	188.119	48.045	47.94	5,289	11.09
Подсолнечное	0.488	0.232	193.00	167.20	192.50	165.97	50.266	51.697	36.74	38.55
Облепиховое	0.496	0.308	167.637	132.10	167.141	131.792	49.109	42.002	1.284	7.727
Касторовое	0.949	0.457	220.066	190.56	219.69	190.103	45.392	47.802	29.706	37.183
Шиповника	0.274	0.669	196.89	197.49	196.616	196.821	49.258	58.84	15.691	39.578
Арбузное	0.273	1.248	185.650	191.056	185.377	189.808	48.169	50.707	52.49	19.483
Ореховое	0.139	0.103	196.907	186.00	195.86	185.897	49.869	49.972	11.129	40.876
Виноградное	6.001	5.043	185.70	168.00	179.699	162.957	57.951	65.40	51.90	40.30

Таблица 6. Солюбилизация основы, содержащей до 6,46% оливкового масла, с органическими кислотами

№	Название кислоты	Количество добавляемой кислоты, %	Коллоидная стабильность	Термостабильность	Осмотическая активность, %
1	Яблочная	5,0	Удовлетв.	Удовлетв.	165
		6,0	Удовлетв.	Удовлетв.	165
		6,5	Удовлетв.	Удовлетв.	150
		7,0	Не удовл.	Не удовл.	-
2	Винная	5,0	Удовлетв.	Удовлетв.	150
		6,0	Удовлетв.	Удовлетв.	150
		6,5	Удовлетв.	Удовлетв.	145
		7,0	Не удовл.	Не удовл.	-
3	Салициловая	5,0	Удовлетв.	Удовлетв.	135
		6,0	Удовлетв.	Удовлетв.	125
		7,0	Не удовлетв.	Не удовл.	-
4	Лимонная	5,0	Удовлетв.	Удовлетв.	145
		6,0	Удовлетв.	Удовлетв.	145
		7,0	Удовлетв.	Удовлетв.	135
		8,0	Не удовл.	Не удовл.	-
5	Молочная	5,0	Удовлетв.	Удовлетв.	140
		6,0	Удовлетв.	Удовлетв.	140
		7,0	Удовлетв.	Удовлетв.	135
		8,0	Не удовл.	Не удовл.	-

Полученные данные позволяют рекомендовать количество лечебной грязи, использованной в кремах, в пределах 5,5-6,0%, в зависимости от структуры остальных лечебных и вспомогательных веществ, которые будут введены в крем на последующих стадиях процесса.

В зависимости от вида заболевания в кремах и мазях необходимо использовать различные масла. При этом следует учитывать возможность экстракции ими липидного комплекса из грязи Ахтала и изменения определенных физико-химических показателей масел. В связи с этим изучалась возможность подобных превращений на примере 8 различных масел, которые наиболее часто используются в подобной лечебной практике (таблица 5). Судя по полученным данным, при непосредственном контакте нарастание в них сумм липофильных веществ в оптимальных условиях составляет не более 35-45%, что объясняется наличием в них определенного количества этих соединений, уменьшением концентрационных характеристик в процессе экстракции и, как следствие, снижением экстракционной активности. В качестве характеристики получаемых экстракционных извлечений использованы величины чисел. Кислотное число - это основной показатель качества масел и жиров, характеризующий степень гидролиза липидов. При гидролизе растительных жиров возможно накопление промежуточных и конечных продуктов распада. Следует отметить, что, чем меньше кислотное число, тем меньше вероятность наличия канцерогенов в масле. По ГОСТу рекомендуется величина не менее 10 КОН/г.

Исходя из приводимых в таблице 5 данных, при экстракции всеми маслами липофильных соединений из грязи Ахтала наблюдается значительное снижение величин кислотного числа. Это можно объяснить тем, что возможна частичная нейтрализация кислот за счет минеральных веществ, содержащихся в грязи. Йодное число масла не регламентируется, его термическая стабильность зависит от количества ненасыщенных жирных кислот в составе. При большем содержании их в масле, оно менее термостабильно. В данном случае величина иодного числа соответствует стабильному невысыхающему маслу. Перекисное число является показателем, характеризующим количество первичных продуктов окисления липидов - гидроперекисей и пероксидов. По ГОСТу 26593-85 в пищевых маслах допускается их наличие до 40 ммоль/кг. Разрешается перекисное число для оливкового масла первого отжима, являющегося одним из лучших видов пищевых растительных масел, до 20 ммоль /кг. В случае использования в маслах и кремах ограничительных мер не описано. Эфирное число определяется как

разность между числом омыления и кислотным числом. Судя по полученным данным, существенного влияния на эфирное число и на число омыления процесс экстракции не оказывает.

Учитывая особенности применения лечебных масок, изучалась возможность солюбилизации основы, содержащей до 6,46% оливкового масла, с рядом органических кислот часто используемых в подобной практике. Согласно полученным данным, в среднем, прогнозируется возможность использования кислот в количестве от 5,0 до 7,0% в зависимости от их физико-химических характеристик (таблица 6).

Одним из наиболее значимых моментов при разработке косметического средства является способность его основы к солюбилизации с растительными маслами. Это связано с необходимостью создания определенной величины «жирности» системы, т.е. фактически с уровнем содержания липидов. Согласно данным таблицы 5, при контакте органических кислот с грязью Ахтала их показатели качества фактически не претерпевают существенных изменений, несмотря на увеличение количества липидных соединений. Таким образом, в необходимых случаях возможно применение и масляных извлечений, получаемых из грязи Ахтала. В среднем, ориентируясь на вид заболевания и методику его лечения, возможно их введение в основу в досточно большом количестве (таблица 7), также и как самих масел.

Определенное влияние на стабильность системы оказывает количество и вид масла, использованного для образования первичной основы. По нашим данным более хорошие результаты достигаются при использовании оливкового масла и его концентрации в основе порядка 5,0-8,0%.

Рассмотрим возможность введения в подобную систему растительных экстрактов, учитывая, что могут быть использованы 3 вида экстрактов: сухие, водные (с содержанием суммы сухих веществ до 55%), глицериновые (с содержанием суммы сухих веществ до 34%). Экстракты добавлялись из расчета количества 5% сухих веществ от массы основы. В экспериментах использованы экстракты из листьев винограда, мяты, шалфея, скумпии, зверобоя; плодов ореха грецкого, шиповника. Применение вышеуказанных экстрактов в различных комбинациях, например, листья винограда, мяты, зверобоя, шалфея в соотношениях 1:1:1:2, 1:2:1:2, 1:1:2:2; плоды шиповника, ореха грецкого, винограда, листьев мяты в соотношениях 1:1:1:2, 1:2:1:2, 1:1:2:2, показало, что во всех комбинациях полученные кремовые массы удовлетворяют требованиям ГОСТа.

Рассмотрим возможность введения в полученную систему некоторых веществ часто используемых в косметике (таблица 8).

Таблица 7. Солюбилизация системы: мазевая основа- грязь Ахтала – органическая кислота, с масляными экстрактами из грязи Ахтала

Название масел, использованных при экстракции	Оптимальное количество добавляемых экстрактов, %	Коллоидная стабильность	Термостабильность	Осмотическая активность, %
Оливковое	7,0	Удовлетв.	Удовлетв.	165
Подсолнечное	7,0	Удовлетв.	Удовлетв.	165
Облепиховое	6,0	Удовлетв.	Удовлетв.	150
Касторовое	6,0	Удовл.	Удовл.	160
Шиповника	8,0	Удовлетв.	Удовлетв.	150
Арбузное	7,5	Удовлетв.	Удовлетв.	145
Ореховое	6,0	Удовл.	Удовл.	135

примечание: в таблице указано максимально возможное количество использованных масляных экстрактов

Таблица 8. Использование мазевой основы, содержащей масляный экстракт (оливковое масло) из грязи Ахтала – лимонную кислоту –глицериновый экстракт из листьев мяты и шалфея

Название	Количество % добавленных веществ	Коллоидная стабильность	Термостабильность
Сера медицинская	5,0	Удовл. Выделение при центрифугировании незначительного кол-ва серы	Удовлетв.
Сера медицинская аналог серной мази	30,0	Аналогично мази серной	Аналогично мази серной
Глина бентонитовая порошок	5,0	Удовл. Выделение при центрифугировании незначительного количества глины бентонитовой	Удовл.
Цинка оксид	3,0	Удовл. Выделение при центрифугировании незначительного количества цинка оксида	Удовл.
Цинка сульфат	3,0	Удовл. Выделение при центрифугировании незначительного количества цинка сульфата	Удовл.
Резорцин	3,0	Удовл.	Удовл.

На основе полученных данных разработаны рецепты ряда косметических кремов и мазей, масок для лица, пилингов, в составе которых использованы грязь Ахтала, масляные экстракты из нее, органические кислоты и масла, растительные экстракты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fraioli A., Mennuni G., Fontana M., Nocchi S. Efficacy of Spa Therapy, Mud-Pack Therapy, Balneotherapy, and Mud-Bath Therapy in the Management of Knee Osteoarthritis. A Systematic Review. // *BioMed Research International*, 2018(9859): 1-9.
2. Бокучава Н. Лечебные грязи Грузии. Тб.: 2009; Утверждено редакционно- издательским советом ГГУ Тбилиси.
3. ГОСТ 31460-2012 Кремы косметические. Общие технические условия. МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ. Дата введения 2013-07-01.
4. Карагулов Х.Г. Евсеева С.Б. Косметические средства на основе лечебных грязей : состав и технологические особенности // *Современные проблемы науки и образования*, (2015), № 1 :49-55.
5. Кира Е.Ф., Лук-Зильберман Е.В., Цициашвили Д.А. Гель на основе грязи Мертвого моря. Патент 2355402 А61К35/02. Приоритет RU2007148039 / 15А. Заявка от 2009-05-20.
6. 10 косметических продуктов на основе грязи и почему вы должны их использовать <https://www.forbes.com>
7. Маски косметические для лица на основе грязи Сакского озера gryazi-shop.com
8. Применение пелоидотерапии в лечебно-профилактических и реабилитационных программах. Клинические рекомендации. Утверждены на XIII Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение». М.:2015; 31.
9. Abeer Al Bawab, Ayat Bozeya , Saida Abu-Mallouh, Basha'er Abu Irmaleh , Ismail Daqour, Rund A. Abu-Zurayk. The Dead Sea Mud and Salt: A Review of Its Characterization, Contaminants, and Beneficial Effects. //The 2nd International Conference on Advanced Materials (ICAM-2017) IOP Publishing IOP Conf.

- Series: *Materials Science and Engineering* 2018; 305: 012003.
10. Zangana M.H.S., Ibrahee F., Perot A.Kh., Ibrahim K.O. Production of skin lotions/creams from Hammam Jalli's mud. // Conference: First International Symposium on Urban Development. 28 December 2013.
 11. Karakaya M. Chemical composition and suitability of some Turkish thermal muds as peloids. // *Turkish Journal of Earth Sciences* 2018; 27: 191-204.

SUMMARY

ON THE USE OF AKHTAL'S THERAPEUTIC MUD IN COSMETICS AND COSMECEUTICALS

Iavich P., Kakhelidze M., Churadze L., Gabelaya M.

Tbilisi Medical University, Institute of Pharmacochimistry I. Kutateladze, Georgia

The aim of the study was to develop cosmetic and cosmeceutical systems with sufficient stability, containing the therapeutic mud Akhtala.

On the basis of previous experiments as the basis for obtaining creams in most cases were used distilled monoglycerides, emulsion wax, vegetable oils, cetylpalmitate, stearin, purified beeswax, carbomer 940, glycerin, demineralized water. We studied the process of solubilization of the base with the therapeutic mud, with the amount of lipophilic substances, extracted from the mud, with a number of plant extracts (in the form of dry, aqueous, and glycerin extracts), with some plant oils, organic acids and some other substances, used in cosmetic and cosmeceutical creams. When studying the stability of the developed systems, the centrifugation for 5 minutes at a rotor speed of 6000 rpm was used as the main test. The thermal stability was also studied .

Based on the obtained results , the possible concentrations of the above biologically active substances in similar systems without their structural damage are determined . This makes it

possible to use the primary data in the development of the formulation of a number of cosmetic and cosmeceutical products, containing the mud Akhtala.

It is possible to use in the recipe a number of cosmetic and cosmeceutical remedies both the mud Akhtala and oil extracts from it.

Keywords: therapeutic mud, Akhtala, extraction, oil extracts, cosmetics, cosmeceuticals.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ АХТАЛА В КОСМЕТИКЕ И КОСМЕЦЕВТИКЕ

Явич П.А., Кахтелидзе М.Б., Чурадзе Л.И.,
Габелая М.А.

Тбилисский медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия

Целью проведенного исследования явилась разработка косметических и космецевтических систем, содержащих лечебную грязь Ахтала и обладающих достаточной стабильностью.

На основании проведенных ранее экспериментов в большинстве случаев для получения кремов использовалась основа, содержащая моноглицериды дисстиллированные, эмульсионный воск, растительные масла цетил пальмитат, стеарин, воск пчелиный очищенный, карбомер 940, глицерин, воду обессоленную. Исследовался процесс солюбилизации основы с лечебной грязью, с проэжстрагированной из грязи суммой липофильных веществ, с рядом растительных экстрактов (в виде сухих, водных и глицериновых экстрактов), с некоторыми растительными маслами, органическими кислотами и другими веществами, используемыми в косметических и космецевтических кремах. При изучении стабильности разработанных систем в качестве основного теста использовалось центрифугирование в течение 5 минут при числе оборотов ротора 6000 об/мин. Изучена также термостабильность.

На основании полученных результатов определены возможные концентрации вышеуказанных биологически активных веществ в подобных системах без нарушения их структуры, что дает возможность использования первичных данных при разработке рецептуры ряда косметических и космецевтических средств, содержащих грязь Ахталу.

Возможно использование в рецептуре ряда косметиче-

ских и космецевтических средств, как грязи Ахтала, так и масляных экстрактов из нее.

რეზიუმე

კოსმეტიკასა და კოსმეცევიტიკაში სამკურნალო ტალახის ახტალას გამოყენება

პ.იაჩიანი, მ.კახეთელიძე, ლ.ჭურაძე, მ.გაბელაია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი.ჭუათაელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

ჩატარებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სამკურნალო ტალახ ახტალის შემცველი კოსმეტიკური და კოსმეცევიტიკური სისტემების შემუშავება.

ავტორების მიერ ადრე ჩატარებული ექსპერიმენტების საფუძველზე კრემების მოსამზადებლად ძირითადად გამოიყენებოდა ფუძეები, რომელთა შემადგენლობაში შედიოდა დისტილირებული მონოგლიცერიდი, ემულსიური ცვილი, მცენარეული ზეთები, ცეტილპალმიტატი, სტეარინი, ფუტკრის ცვილი გასუფთავებული, კარბომერ 940, გლიცერინი, დისტილირებული წყალი. ხდებოდა ფუძის სამკურნალო ტალახთან, ტალახიდან ექსტრაგირებულ ლიპოფილურ ნივთიერებებთან, რიგ მცენარეულ ექსტრაქტებთან (მშრალი, წყლიანი, გლიცერინიანი ექსტრაქტების სახით), ზოგიერთ მცენარეულ ზეთთან, ორგანულ მჟავებთან და კოსმეტიკურ და კოსმეცევიტიკურ კრემებში გამოყენებულ ზოგიერთ სხვა ნივთიერებებთან სოლუბილიზაციის პროცესის შესწავლა. შემუშავებული სისტემების სტაბილურობის შესწავლისას ძირითად ტესტად გამოყენებული იყო ცენტრიფუგირება 5 წთ-ის განმავლობაში 6000 ბრ/წთ სინქარით და თერმოსტაბილურობის შესწავლა.

მიღებული შედეგების საფუძველზე მსგავს სისტემებში განსაზღვრული იყო (სტრუქტურის დარღვევის გარეშე) ზემოთაღნიშნული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შესაძლო კონცენტრაციები, რაც სამკურნალო ტალახ ახტალის შემცველი რიგი კოსმეტიკური და კოსმეცევიტიკური საშუალებების რეცეპტურის შემუშავებისას მიღებული პირველადი მონაცემების გამოყენების საშუალებას იძლევა.

რეცეპტურაში შესაძლებელია რიგი კოსმეტიკური და კოსმეცევიტიკური საშუალებების, როგორც თვით ტალახ ახტალის, ისე მისი ზეთოვანი ექსტრაქტების გამოყენება.

MICROSTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF RHODODENDRON PONTICUM L. LEAVES

Mchedlidze K., Shalashvili K., Aneli J.

Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia

The family *Ericaceae* unites more than 4,000 shrubs, lianas and trees species of 150 genera [10]; many of them are used for medicinal or decorative purposes. Noteworthy is the Gen. *Rhododendron* L., which is presented by six species in Georgian flora: *Rh. luteum* Sweet, *Rh. ungerii* Trautv., *Rh. ponticum* L., *Rh. Sokhadze*, *Charadze et Davlian.*, *Rh. caucasicum* Pall., *Rh. smirnowii* Trautv [2,3,8]. In addition to ornamental applications, these species have been used in industry and perfumery, and as well in traditional and modern medicine for treatment of various diseases due to their antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial features [3,4,6].

“Rhodopes” - the anti-herpetic ointment containing the ethyl-acetate extract from the leaves of *Rh. ungerii* was developed at TSMU Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry. The ointment is recommended for the treatment of herpes diseases of different etiology and has a wound healing effect, as well. Moreover, phenolic compounds from the leaves and stems of *Rhododendron ungerii* due specific mechanism of action stimulate hematopoiesis and are used for the treatment of leucopenia, caused by radio- or chemotherapy of cancers [6,7]. On the basis of a positive clinical reports, the Ministry of Labor, Health, and Social Welfare of Georgia allowed the use of “Rhodopes” in medical practice. The medication received a State registration № R - 0001795.

Rh. ungerii Trautv. is forming small massifs only in Adjara (Georgia) and Turkey [3]. The aim of our research was to determine an alternative source of plant raw within the genus *Rhododendron* and study its chemical and pharmacological properties, for the development of remedy similar to “Rhodopes”. Finally, *Rh. ponticum* L., which is widespread in Western Georgia was chosen.

Rh. ponticum L. is an evergreen shrub or low tree (3-6 m) with a brownish bark. The oblong-elliptic leaves have sharp end and are arranged alternatively; leaf size can range from 9 to 27 cm. Cover tissue of the leaves is thick, leathery, green (Fig. 1). Flowers are reddish. Fruits are presented as 1,5 cm cylindrical box, without trichrome. Flowering period lasts from April to May. Multiplies by seeds, root sprouts and twisting branches. The species is typical mesophyte, grown in humid and fertile soil. *Rh. ponticum* L. is spread in western Georgia and it is relict of third flora. The plant grows at altitudes up to 1800 m above sea level in and makes peculiar formations within deciduous forests. All parts of the plant are toxic [3].

The phytochemical study of *Rh. ponticum* L. has shown the main components of the leaves are catechins, anthocyanins, flavonols and flavones. 5 individual compounds were obtained from anethyl acetate fraction of a hydr-alcoholic extract by column chromatography on polyamide and silica gel. Three of these compounds were identified as quercetin, isoquercitrin, catechine using their physical-chemical properties as well as their UV, IR and HPLC-MS spectroscopic data [9].

One of the most important points of pharmacognostic study when determining the content of biologically active compounds in promising medicinal plants is the establishment of stable diagnostic traits of the anatomical structure, along with the morphological characteristics of plants. Since any inaccuracies in the field of pharmacy are unacceptable, the precision of critical taxa should be supported by anatomical

data, which, among other parameters, are a reliable method in identification of plants [1].

Hence, the aim of our research was to investigate the microstructural features of the leaves of *Rh. ponticum* - the raw for obtaining bioactive compounds.

Material and methods. The raw materials, leaves of *Rh. ponticum* was gathered from the subalpine mountain slopes of Likhi, (coordinates N 42.06063° E043.48363°) in July, 2019. A voucher specimen is kept in the I.Kutateladze Institute herbarium (specimen code #19560) (Fig. 1). Cross, longitudinal and topical preparatory strips were made from fresh unfixed leaf material by hand using a sharp razor. The samples were stained with light safranin solution for 24 hours and placed on a glass in the drop of glycerin. Light microscope (Carl Zeiss, Jeneval) and stereoscope (MBC-2) were used for microstructural investigations. The images were taken by digital camera (Canon Digital IXUS75). Selected images were processed using Adobe Photoshop CS5 software.

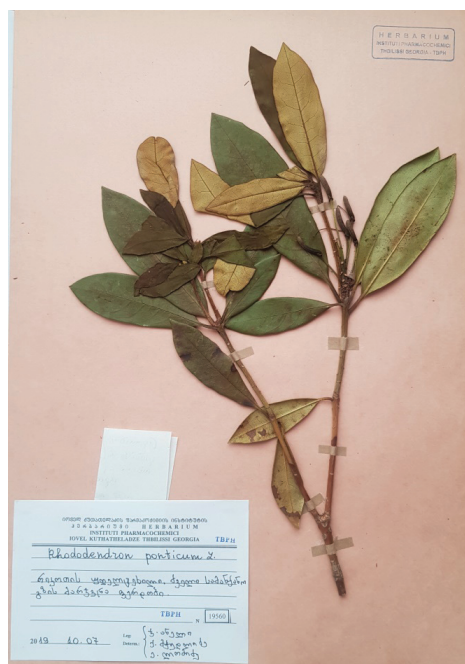


Fig. 1. Reference voucher of the I.Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, *Rh. Ponticum*

Results and discussion. The structure of *Rh. ponticum* leaves is bifacial, hypostomatic and dorsoventral. Guard tissue contains cutin; the cells of the upper and lower epidermis are single-layered. The leaf contains single-layer palisade parenchyma with short, radially arranged cells and some elements of spongy parenchyma. Crystals of calcium oxalate are present in the mesophyll of the leaves. Conductive beams are back-collateral and differentiated (Fig. 2).

Cells of the upper and lower epidermis of the leaf are uneven, oblong and curved; the baggy apparatus is a simple, anomocytic type [5]; taking into account the main leaf litter and intercostal spaces are directed towards each other, the architecture of the ventilation system is chaotic (Fig. 2).

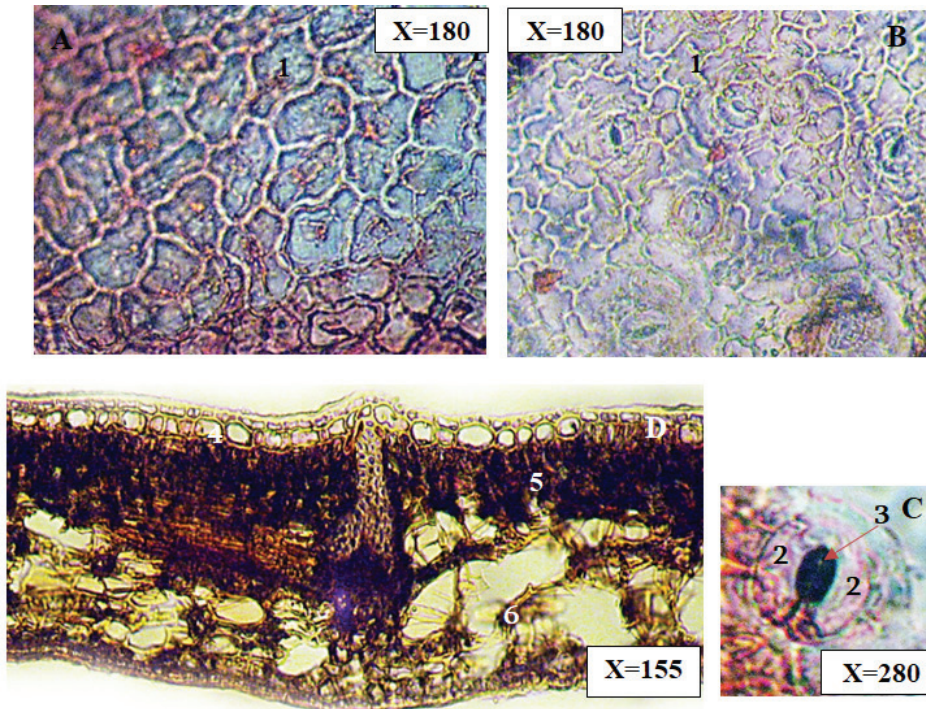


Fig. 2. Microstructural characteristics of the leaf of *Rh. ponticum*
A-B - Basal cells of upper and lower epidermis of the leaf; C - Anomocytic stoma; D - Dorsoventral mesophyll
1. Crooked epidermal cells; 2. guard cells of stoma; 3. Lumen of stoma; 4. Cutinized epidermis; 5. Palisade and; 6. Sponge parenchyma

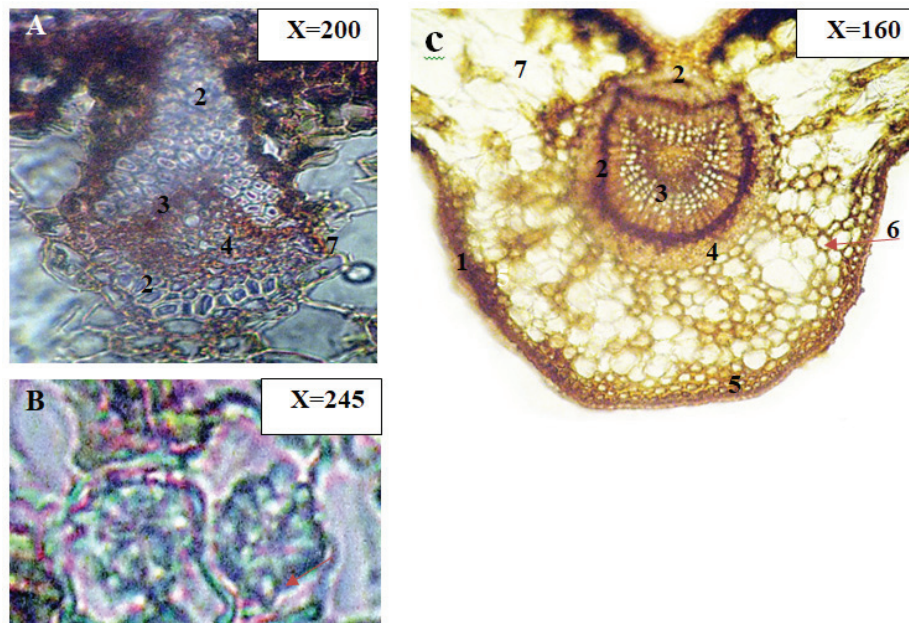


Fig. 3. Microstructural characteristics of the leaf of *Rh. ponticum*
A - Back-collateral conductive beam; B - Crystals of calcium oxalate; C - Panoramic view of main vascular bundle texture
1. Cutinized epidermis; 2. Mechanical tissue; 3. Xylem; 4. Phloem; 5. Lamellar collenchyma;
6. Polygonal cells; 7. Secretory channels

The protecting guard tissue of main vascular bundle of the leaves of *Rh. ponticum* is cutinized. The structure of the vascular bundle is more or less fascicular, with polygonal cells and multiple secretory areas; Ventral and dorsoventral parts of the main vascular bundle contain lamellar collenchyma; Conductive beams are almost completely surrounded by a massive tissue of mechanical cells. Phloem is finely extracellular and filled with secretory channels, in timber - rounded lumber fibers and spi-

rally coiled conductive vessels are present. The radial rays in the timber are short, single-layered; the structural elements of the timber parenchyma are unevenly thickened (Fig. 3).

Conclusion. Sustainable microstructural characteristics of the leaves of *Rh. ponticum* are: type of villus; shape and location of basal cells of epidermal tissue; Type and location of stomata; Types of structural elements of the mesophyll; Balance of the elements in the cell.

On the base of researches it is revealed that:

- Leaves are naked and bifacial;
- Stomata – Hypo-stomatic;
- Dorsoventral structure of the leaf mesophyll;
- Conductive beams are back-collateral;
- Presence of calcium oxalate crystals in the leaf mesophyll;
- Abaxial and adaxial cells of the epidermis of leaves are crooked, and have rounded or curved shape;
- The robustness of the main vascular bundle is determined by increased amount of mechanical cells – collenchyma, layer of sclerenchyma cells and xylem fibers.
- Presence of secretory channels in the phloem;
- The conductive vessels' lumens in the timber are rounded and have spirally coiled shell;
- Short single-layered radial beams.

REFERENCES

1. ლინა ერისთავი. ფარმაკოგნოზია (სამკურნალო მცენარეები); გამ. "საქართველოს მაცნე", თბილისი, 2005, 8-11.
2. რევაზ გაგნიძე - საქართველოს ფლორის კონსპექტი ნომენკლატურული ნუსხა; გამ. "უნივერსალი", თბილისი, 2005, 121.
3. საქართველოს ფლორა, გამ. "მეცნიერება", თბილისი, 1985, - ტ. X; 25-33.
4. Володько И.К., Рупасова Ж.А., Титок В.В. Эколого-биологические основы интродукции рододендронов (*Rhododendron L.*) в условиях Беларуси; Изд. «Белорусская наука»; Минск: 2015; 8-14.
5. Анели Н.А. Атлас Эпидермы листа; Изд. Мецниереба, Тбилиси: 1975; 36-37.
6. Кемертелидзе Э.П., Алания М.Д., Шалашвили К.Г., Сагареишвили Т.Г., Кавтарაძე Н.Ш. Оригинальные лекарственные препараты флавоноидоносных растений Грузии. Тбилиси: 2016; 65-82.
7. Mulkijanyan K., Novikova Zh., Sulakvelidze M., Shalashvili K., Kemertelidze E. - Antiviral drug Rhodopes: Evaluation of wound healing activity; Georgian Med. News, 2012, 3(102), 84-87.
8. Nomenclatural checklist of flora of Georgia; publishing house "Universal", Tbilisi 2018, 119-120.
9. Shalashvili K., Gauarashvili N. – "Biologically active compounds of *Rhododendron ponticum L.*"; International Scientific Conference „Green medications – by green technologies- for healthy life" The conference is dedicated to the 100th anniversary of pharmaceutical education in Georgia; Tbilisi, 2019; 63.
10. The Plant List, 2012, <theplantlist.org/1.1/browse/A/Ericaceae/

SUMMARY

MICROSTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF RHODODENDRON PONTICUM L. LEAVES

Mchedlidze K., Shalashvili K., Aneli J.

Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacology, Georgia

The microstructural characteristics of the leaf of *Rhododendron ponticum L.*, an alternative source of biologically active compounds - constituents of the antiherpetic ointment Rhodopes, were studied.

The study resulted in the establishment of the sustainable di-

agnostic characteristics of *Rh. ponticum L.* leaf. The leaf is naked, double-sided, hypostomatic, with dorsoventral structure of mesophyll; the conductive system represents a vascular fibrous, reverse collateral structure. Druze crystals of calcium oxalate are found in the pulp of the leaf. The underlying cells of the adaxial and abaxial leaf epidermis are uneven, oblong and curved. The robustness of the main vascular bundle is determined by increased amount of mechanical cells – collenchyma, layer of sclerenchyma cells and xylem fibers. In the phloem, differentiation of secretory channels is visible; the lumen of the wood conducting vessels is rounded, with a spirally thickened inner shell; radial rays are short, single-layered.

Keywords: *Rhododendron ponticum*, Plant anatomy, Leaf, Phytochemistry.

РЕЗЮМЕ

МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛИСТА РОДОДЕНДРОНА ПОНТИЙСКОГО RHODODENDRON PONTICUM L.

Мчедлидзе К.З., Шалашвили К.Г., Анели Дж.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Изучены микроструктурные особенности листа *Rhododendron ponticum L.* – как альтернативного источника биологически активных соединений, входящих в состав противогерпетической мази «Родопес».

В результате исследования установлены характерные диагностические признаки листа *Rh. ponticum L.* Лист голый, двухсторонний, гипостоматический, мезофилл листа имеет дорсовентральную структуру; проводящая система представляет собой сосуловолокнистую, обратную-коллатеральную структуру. В мякоти листа обнаруживаются друзы кристаллов оксалата кальция. Подлежащие клетки адаксиального и абаксиального эпидермиса листа неровные, продолговатые и изогнутые. Прочность центральной жилки листа обусловлена обилием в ней механических клеток - колленхимы, пояса склеренхимных клеток и древесных волокон. Во флоэме видна дифференциация секреторных каналов; просвет проводящих сосудов древесины закрученный, со спирально утолщенной внутренней оболочкой; радиальные лучи короткие, однорядные.

რეზიუმე

Rhododendron ponticum L., პონტიური შქერის ფოთლის მიკროსტრუქტურული თავისებურებანი

ქ. მჭედლიძე, ქ. შალაშვილი, ჯ. ანელი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

განხილულია პერპესის ვირუსის სამკურნალო პრეპარატ "როდოპესი"-ს მალამოს, როგორც ბიოლოგიურად აქტიურ შენაერთთა აღტერნატიული წყაროს კვლევის ობიექტის, *Rhododendron ponticum L.*-ის ფოთლის მიკროსტრუქტურული თავისებურებანი.

კვლევის შედეგად დადგენილია *Rh. ponticum*-ის ფოთ-

ლის შინაგანი აგებულების მდგრადი სადიაგნოსტიკო მახასიათებლები: ფოთლი შიშველი, ბიფაციალური, ჰიპოსტომატურია, ხოლო ფოთლის მეზოფილი დორ-ზოვენტრალური სტრუქტურის; გამტარი კონა ჭურჭელ-ბოჭკოვანი, უკუ-კოლატერალური აღნაგობისაა. ფოთლის რბილობში განლაგებულია მუაუნმუავა დრუზა კრისტალები. ფოთლის ადაქსიალური და აბაქსიალური ეპიდერმისის ფუქემდებარე უჯრედები არადაგვირისტებულია, მრუდსახოვანი და მრუდ-

კედლიანი. ფოთლის მთავარი ძარღვის სიმტკიცეს განაპირობებს მასში არსებული მექანიკური უჯრედების სიჭარბით – კოლენქიმა, სკლერენქიმიული უჯრედების სარტყელი და მერქანში არსებული ბოჭკოები; ლაფან-ში აისახება სეკრეტორული არხების დიფერენცირება; მერქანში გამტარ ჭურჭელთა სანათურები მომრგვალო მოსახულობისაა, ხოლო მათი შიდა გარსი სპირალურად გარსგასქელებული; რადიალური სხივები კი მოკლე, ერთრიგისაა.

MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS (REVIEW AND CASE REPORT)

Opanasenko D., Krychevska O., Kuryk O., Zakhartseva L., Rudnytska O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine TARGET Oncology Clinic, Kyiv, Ukraine

Neuroendocrine tumors of the digestive system are a relatively rare but extremely heterogeneous pathology. The frequency of detection of gastrointestinal neuroendocrine tumors does not exceed 1-2% of the total oncological pathology of this localization. Pancreatic neuroendocrine tumors account for up to 2% of all pancreatic neoplasms. At the same time, in targeted search during autopsies, the frequency increases up to 3-3.5%, which indicates that a significant number of tumors are asymptomatic. The increase in NET incidence in 30 years by more than 5 times is probably associated with improved diagnostic capabilities due to the use of immunohistochemical studies and improved imaging techniques. Pancreatic NETs are a heterogeneous group of epithelial malignancies that develop from neuroendocrine cells of the pancreas (islets of Langerhans).

Tumors characterized by neuroendocrine properties were first described in the XIX century; Langhans (1867) described a dense, fungal, submucosal tumor, with clear boundaries, protruding into the lumen of the intestine; histologically it was similar to poorly differentiated glandular tissue with well-developed fibrous stroma. Later, Lubarsch (1988) described multiple tumors of the ileum with hyperplasia of the serous-muscular membrane [3,5,6]. In 1890, Ransom described similar tumors and concomitant clinical symptoms, including diarrhea and shortness of breath. In 1907, Oberndorfer coined the term “carcinoid” to describe these tumors. Later in 1914, Gosset and P. Masson described the nature of carcinoid tumors in more detail [1]. In 1938, an Austrian pathologist F. Feyter proposed a theory of the origin of neuroendocrine tumors (NETs) from the diffuse neuroendocrine system, which he described not only as localized in epithelial organs, but also as single cells distributed throughout the body or localized together with ductal cells of the pancreas [7,8]. However, due to the importance of this problem, scientists around the world were not ready to rest, and as early as in 1968, A.G. Pearse suggested a concept of the APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) system, which allowed histochemical separation of the components of the previously suggested diffuse neuroendocrine system. The classification was based on the isolation of more than 40 different cell types that

can secrete polypeptide hormones; their cytochemical and ultrastructural composition was determined experimentally, which allowed their combination into one biochemical group. And in 1969, Hungarian endocrinologists I. Szijj and K. Kovacs used the term “Apudoma” to describe a patient with medullary thyroid carcinoma producing ACTH [1,8,9].

In 1963, Williams and Sander suggested a classification of all neuroendocrine tumors by embryological origin, dividing all tumors into 3 groups: tumors arising from the proximal gastrointestinal tube (foregut), and localized in the lungs, stomach, upper duodenum, and pancreas, the second group originates from the middle tube (midgut), and localized in the distal part of the duodenum, small intestine, right half of the colon and appendicular process, and the third group originating from the posterior or distal gastric tube (hindgut), tumors of this group are located in the transverse, descending colon, and rectum.

The historical development of neuroendocrine tumors in its beginning included only hormonally active neuroendocrine tumors (HANET), those that manifested as a specific clinical picture. In 1902, E. Nicholls described a tumor arising from Langerhans islet cells, but the corresponding endocrine syndrome was described only after the discovery of insulin [4]. In 1927, W.J. Mayo for the first time performed surgery to remove a malignant insulinoma, and by 1990, there were more than 2,000 insulin cases in the literature. Much later, only in 1995, American surgeons R.M. Zollinger.

Ellison made a detailed description of islet cell tumors of the pancreas in patients with extremely aggressive peptic ulcers [11]. Over the years, other forms of neuroendocrine tumors have been described.

Neuroendocrine tumors are a rather rare oncological pathology, but according to the US Registry of Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), the incidence of neuroendocrine tumors has increased by 500% over the past 30 years [2,12].

For a long time, there were rather simplified classification schemes for pancreatic neuroendocrine tumors, which included the division into benign tumors, adenomas, and malignant tumors, carcinomas, which did not allow adequate division of the

tumors by their histological structure and caused many difficulties when determining the treatment tactics. In 1997, E. Solcia et al. suggested a new more modern classification scheme, which was supplemented by tumors with uncertain potential for malignancy. These included tumors that grow slowly and have a good prognosis with adequate treatment, primarily the removal of the tumor within healthy tissues [15]. This classification formed the basis of the WHO classification in 2000, which included four groups: highly differentiated neuroendocrine tumors with a benign course or uncertain potential of malignancy, highly differentiated neuroendocrine carcinomas with a low level of malignancy, low-differentiated neuroendocrine carcinomas with a high level of malignancy, and a mixed form, neuroendocrine adenocarcinomas. The following evaluation criteria were used in this classification: presence or absence of metastases, local invasion into surrounding tissues, tumor size, perineural and vascular invasion, number of mitoses, and level of Ki67 index [11,16].

According to modern ideas reflected in the WHO/ENETS / AJCC classifications (2010), different degrees of malignancy of these tumors (G1, G2, G3) are based on the assessment of morphology and determination of the proliferating fraction (the level of mitotic activity and Ki-67 index).

Currently, the fourth edition of the World Health Organization (WHO) classification (2017) of endocrine tumors is published, and it includes new information on the main categories of PanNET, gradation system, and staging of these tumors. The TNM system of PanNET, which is indicated in the WHO classification (2017), corresponds to the 8th edition of the guidelines for determination of the tumor grades by the American Joint Oncology Committee (AJCC) / International Cancer Union (UICC) and is consistent with TNM classification developed by the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). It should be added that the TNM-classification of PanNET meets the criteria for the staging of pancreatic ductal adenocarcinoma.

The WHO international classification of 2010 is presented below. *International Classification of Pancreatic Neuroendocrine Tumors by the WHO (2010) (D. Klimstra et al.) [17]*

- Pancreatic neuroendocrine microadenoma
- Neuroendocrine tumor (NET)
- NET G1
- NET G2
- Non-functioning NET G1, G2
- Neuroendocrine carcinoma (NEC)
- Large-cell NEC
- Small-cell NEC
- Serotonin-producing NET (carcinoid)
- Gastrinoma
- Glucagonoma
- Insulinoma
- Somatostatinoma
- VIPoma

This classification additionally introduces a gradation (G1, G2, and G3) of the degree of malignancy of pancreatic tumors, which is based on estimates of the degree of differentiation (mitotic index) and proliferative activity (proliferation index Ki-67) of the tumor.

However, over time, this classification also has ceased to satisfy doctors, as quite large and not convenient enough in practical medicine. Therefore, in 2006, the European Neuroendocrine Tumor Society suggested and approved the TNM classification for neuroendocrine tumors, including the pancreatic ones [18,19]. The criteria suggested for tumor distribution by groups were developed as a result of two international consensus conferences on the diagnosis and treatment of gastric and pancreatic NETs, and a system of distribution of these tumors by TNM was implemented [18,20].

The classification and distribution system of pancreatic NETs suggested by the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) are presented in Table 2.

Table 1. WHO classification of pancreatic neuroendocrine tumors

I. Well-differentiated neuroendocrine tumor	Benign	located within the pancreas, size less than 2 cm no invasion into the vessels ≤2 mitoses*, ≤2 Ki67-positive cells functioning insulinoma non-functioning
	Benign or with a low level of malignancy (with uncertain potential for malignancy)	located within the pancreas, size ≥2 cm no invasion into the vessels > 2 mitoses*, >2 Ki67-positive cells Functioning: insulinoma, gastrinoma, VIPoma, somatostatinoma, or ectopic hormonal syndrome non-functioning.
II. Well-differentiated neuroendocrine carcinoma	With a low level of malignancy	invasion into neighboring organs and/or metastases Functioning: insulinoma, gastrinoma, VIPoma, somatostatinoma, or ectopic hormonal syndrome non-functioning
III. Low-differentiated carcinoma	With a high level of malignancy	

note: * - field of view at high magnification

Table 2. TNM classification of pancreatic NETs

TNM Categories			
T: primary tumor			
T _x	Evaluation is impossible		
T ₀	No signs of the primary tumor		
T ₁	The tumor does not extend beyond the pancreas, tumor size is <2 cm		
T ₂	The tumor does not extend beyond the pancreas, tumor size is 2-4 cm		
T ₃	The tumor does not extend beyond the pancreas, tumor size is > 4 cm, or tumor invasion into the duodenum or bile duct		
T ₄	Tumor with invasion into the surrounding organs (stomach, spleen, colon, adrenal gland) or into the wall of the main blood vessels (abdominal trunk or superior mesenteric artery)		
In multiple tumors of any T stage, it is necessary to add (m)			
N: regional lymph nodes			
N _x	Evaluation of regional lymph nodes is impossible		
N ₀	No metastases into regional lymph nodes		
N ₁	Metastases into regional lymph nodes		
M: distant metastases			
M _x	Evaluation of distant metastases is impossible		
M ₀	No distant metastases		
M ₁	Distant metastases		
Stages			
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Any T stage	N1	M0
IV	Any T stage	Any N stage	M1

According to some authors, it was proved that based on the morphological characteristics of functioning and non-functioning neuroendocrine tumors (nfNETs) of the pancreas, it is difficult to predict the potential for malignancy of these tumors. In addition, given the ambiguity of the exact definition of the features that characterize the malignancy of pancreatic NETs, the issue of developing common criteria that would accurately determine the potential for malignancy and prognosis remains relevant. From a clinical point of view, it would be more rational not to subdivide the NETs into “benign” and “malignant”, but to focus on identifying prognostic factors. At present, some of these factors have been identified and proven, including the following ones: metastases into the liver, tumor invasion of lymphatic and blood vessels, as well as invasion of extramural structures [21-23].

It should also be noted that some NETs recur despite the absence of any prognostic signs of malignancy, and other tumors do not recur even in the case of local invasion. It significantly complicates the stratification of patients into groups of high and low recurrence and mortality. In some studies, the authors attempted to predict the disease by parameters such as tumor cell aneuploidy, morphometric analysis, hypersecretion of Ha-ras oncogene, hypersecretion of p-53, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) [23].

A more accurate prediction of the course of the disease could be promoted by combining data from the study of specific tissue markers for different stages of pancreatic NET oncogenesis and standard data on tumor morphology. But currently, this question remains open [24-26].

A study to assess the level of malignancy of highly differentiated neuroendocrine tumors proves the feasibility of using a system that provides three tumor grades. In order to determine tumor differentiation, in 2009, at the 6th annual conference of the European Society of Neuroendocrine Tumors in Grenada, a fairly simple classification was adopted, which was suggested by G. Rindi et al. [17,20]. The ENETS classification system distinguishes three tumor grades; the criteria for distribution are the number of mitoses in 10 fields of view, at high magnification, and/or Ki-67 proliferation index. It is recommended to use the MIB-1 antibody to evaluate Ki-67. Evaluation of Ki-67 should be performed when determining the areas of the most stained nuclei in 2,000 tumor cells (often it may be the periphery of the tumor) [26-29].

The current classification of the WHO (2017) and the gradation of pancreatic neuroendocrine tumors are presented in Table 3.

Table 3. Gradation of pancreatic neuroendocrine neoplasms

Gradation	Ki-67 index, (%)	Mitotic index
Highly differentiated PanNENs: pancreatic NETs		
PanNET (G1)	<2	≤3
PanNET (G2)	2-20	3-20
PanNET (G3)	>20	>20
Low differentiated PanNENs: pancreatic NET		
PanNET G3	>20	>20
Small-cell type		
Large-cell type		
Mixed neuroendocrine and non-neuroendocrine neoplasms		

note: Ki-67 proliferation index is based on the evaluation of more than 500 cells in the region of the highest nuclear labeling; mitotic index - on the evaluation of mitosis in 50 fields of view at high magnification (0.2 square mm) in the region of greatest density and is expressed as mitosis in 10 HPF (2 square mm). The gradation is determined on the basis of the highest value. To estimate the Ki-67 index, quantitation using a printed image is recommended.

PanNENs are pancreatic neuroendocrine neoplasms; NETs are neuroendocrine tumors; NEC is neuroendocrine cancer

Given that the tumor grade is a predictor of the disease clinical course and the most important criterion for histopathological evaluation, the definition of this criterion in neuroendocrine tumors is mandatory to establish a definitive diagnosis and to determine further management tactics. Some studies have shown that to determine the tumor grade, quantitation of mitosis should be performed separately in all major metastatic foci, which is associated with tumor heterogeneity [31-34].

In general, highly differentiated NETs are considered to correspond to a low or intermediate level of malignancy, while low-differentiated NETs correspond to a high degree of malignancy. Highly differentiated NETs of grades G1 and G2 are usually characterized by diffuse or intense expression of chromogranin A and synaptophysin [30,35-37].

Determination of necrosis in the tumor indicates its higher aggressiveness, which corresponds to the second or third tumor grade, which must be confirmed by quantitation of mitoses and the proliferation index. The third stage corresponds to low-differentiated neuroendocrine carcinomas (NECs) with high mitotic activity, high Ki-67 index, areas of necrosis, a significant decrease in chromogranin A expression and intense staining for synaptophysin [38-41].

In most cases, distinguishing highly differentiated NETs from low-differentiated neuroendocrine carcinomas is not a difficult task.

It is often difficult to distinguish between low- and intermediate-stage NETs, especially on the basis of biopsy material. Therefore, performing a biopsy to verify the diagnosis and establish the tumor grade should include adequate sampling. It is not always possible to establish a definitive diagnosis with the determination of the level of malignancy on the basis of fine-needle aspiration biopsy [42,43].

Some authors point to an important aspect of pathomorphological diagnosis, in different areas of the same tumor (and in metastatic foci) it is possible to identify different tumor grades, and therefore, in order to establish an accurate diagnosis, it is important to evaluate data in different areas of the tumor. In addition, it is possible that over time the tumor grade of highly differentiated NETs increases. This fact should be taken into account in the deterioration of the clinical course of the disease in patients with the above tumors. Some literature sources describe the transformation of highly differentiated NETs into a higher tumor grade [43].

Under certain conditions, the development of several primary NETs within one organ is possible, so in familial multicentric NETs, tumors of different degrees of malignancy may be present in one organ.

In the literary sources, there is also a very interesting opinion that in general any neuroendocrine tumors should not be considered benign.

In addition, hormonally active tumors of the pancreas are subdivided according to hormones and peptides that are produced in excessive quantities. The most common hormone-producing tumor of the pancreas is insulinoma, according to various authors, it is 70-75% of the total number of hormone-producing tumors of the pancreas [44]. It is followed by gastrinoma, 15-30%, VIPoma, 3-5%, glucagonoma, 2-8%, somatostatinoma, 0.5-1%, and other tumors that occur in a limited number. K. Oberg et al. (1993) isolated pancreatic apudoma, a tumor that secretes pancreatic polypeptides, but is not manifested by any specific clinical symptoms [13,18,44].

The terms "apudoma" and "APUD system" were first proposed by H.G.E. Pearse in 1966 to indicate a group of different neuroendocrine tumors with similar origins and properties. This definition is an abbreviation of English words (Amine Precursor Uptake Decarboxylation). Although all these cells originate from nerve crest cells, tumors can be located anywhere in the body: in the endocrine glands (pituitary, thyroid, parathyroid, and adrenal), in the paraganglia, in the gastrointestinal tract. They all synthesize amines or peptides that act as hormones or neurotransmitters, and their close connection to the central and peripheral nervous systems has led to the formation of a broader concept that better reflects the relationship between the endocrine and nervous systems, "neuroendocrine tumors".

It is the presence of amyloid in the stroma that is typical for apudomas of different localization. APUD-amyloid is slightly different from immunoamyloid, which is most common in medullary thyroid cancer, also known as "cancer with amyloid stroma". Less often and to a lesser extent amyloid deposition occurs in the apudomas of the pancreas, pituitary gland, adrenal glands, and carotid body. It is believed that APUD-amyloid is formed by parenchymal cells from the products of prohormone metabolism. Immunohistochemical reactions with chromogranin A and synaptophysin are currently the most widely used to confirm the diagnosis of neuroendocrine tumors.

Table 4. Characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors

Tumor (syndrome)	Cell type; typical location of the tumor	Clinical manifestations	Circulating biomarkers
Insulinoma (Whipple's triad)	Beta cells of pancreatic islets; head, body, tail, or diffuse	Hypoglycemia, dizziness, sweating, tachycardia, tremor, convulsions, fainting	Insulin, the level of which does not correspond to the level of glucose in the blood, proinsulin, C-peptide, chromogranins A and B
Gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome)	Islet cells, G-cells of the duodenum; everywhere in the gland, often outside it	Peptic ulcer, diarrhea, esophagitis, epigastric pain	Gastrin, chromogranin A, pancreatic polypeptide
VIPoma (Werner-Morris syndrome, pancreatic cholera)	Delta cells of pancreatic islets; body and tail of the pancreas or outside the pancreas	Watery diarrhea, hypokalemia, hypochlorhydria	VIP, chromogranin A
Glucagonoma	Alpha cells of pancreatic islets; the body and tail of the pancreas, often large ones, spreading outside the pancreas	Mild diabetes mellitus, necrolytic migrating erythema, glossitis, stomatitis, angular cheilitis	Glucagon, chromogranin A, glycyntin
Somatostatinoma	Delta cells of pancreatic islets; pancreato-duodenal cleft	Diabetes, diarrhea, steatorrhea, cholelithiasis	Somatostatin, chromogranin A
PPoma	PP cells of pancreatic islets; head of the pancreas	no	Pancreatic polypeptide, chromogranin A

Pancreatic neuroendocrine tumors can develop as an independent pathology or as part of various genetically determined syndromes.

General comparative characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors are shown in Table 4.

Insulinoma is a hormonally active tumor that develops from β -cells of pancreatic islets of Langerhans and produces a large amount of insulin (1 g of tumor contains 40 times more insulin than normal tissue of the pancreas). It occurs very rarely (up to 1 case per 100,000 people), but among other apudomas, it is the most common (70-75%) tumor that affects the islets of Langerhans. In 85-90% of cases, insulinoma is a solitary benign tumor localized in the pancreas; in 10-15%, it is a multiple tumor; and in 1% it is formed outside the pancreas: in the wall of the duodenum, gallbladder, spleen gate. The first clinical diagnosis of "insulinoma" was made in 1927 by A. Wilder, and it was successfully operated by R.R. Graham [57]. In most cases, insulinoma is a single tumor. Multiple insulinomas occur in 10% of cases, and in 10% of patients, they become malignant and metastasize.

Gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome) is a paraendocrine pancreatic tumor that produces an ectopic hormone (gastrin), which is not normally secreted by islet cells. In 80-85% of cases, gastrinomas are localized in the pancreas, and in 30-60%, they are solitary. Outside the pancreas, tumors are located in 20-30% of cases, most often (15-20%), in the submucosal layer of the duodenum (duodenum) or stomach [57]. In 30-40% of cases, gastrinoma is associated with other genetically determined endocrine tumors.

VIPoma. In a small number of the islet part of the pancreas, there are D1 cells. The tumor that develops from them produces a vasoactive intestinal peptide (VIP). This tumor is called VIPoma (Werner-Morrison syndrome; pancreatic cholera); it was first described in 1958. VIPomas make up 3-4% of pancreatic endocrine tumors. In some cases, the tumor that causes Werner-Morrison syndrome is ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma, atypical pheochromocytoma, localized in the chest, retroperitoneally or in the adrenal medulla, while more than 80% of tumors are located in the pancreas. The syndrome is manifested by the presence of secretory diarrhea (liquid watery stools of at least

0.7 liters per day for 3 weeks), hypokalemia, and metabolic acidosis [57].

Glucagonoma is a tumor of α -cells that secretes glucagon. Unlike other endocrine tumors of the pancreas, glucagonoma is large, 3-6 cm, and no cases of extrapancreatic tumor localization have been described. More often, the tumor is localized in the tail of the pancreas (up to 80% of cases). It is an extremely rare disease with a frequency of up to 0.1 per 1 million people and a significant malignant potential (up to 80%). It metastasizes in 90% of cases into the liver, in 30% - into the lymph nodes, and occasionally - into other organs. Often these tumors produce other hormones: insulin, adrenocorticotrophic hormone, parathyroid hormone, etc. [57].

Somatostatinoma is a tumor that originates from pancreatic D-cells and secretes somatostatin; it was first described in 1977. This type of apudomas accounts for up to 4% of all gastrointestinal apudomas, and classical manifestations occur in only 10% of cases. In 60% of cases, somatostatinoma develops in the pancreas, in other cases, it originates from the small intestine. These are usually large tumors with an average size of 4 cm for the pancreas and 2 for the duodenum [57].

PPoma, pancreatic polypeptide, is an endocrine tumor of the pancreatic islets that produces pancreatic polypeptide (PP). Small PP-producing tumors can be suspected if plasma levels have been elevated for several months [57].

Non-functioning neuroendocrine tumors are pancreatic neuroendocrine tumors that are not accompanied by any specific clinical manifestations. The diagnosis of non-functioning, or clinically "dumb", neuroendocrine tumors is associated with the greatest difficulty, as they are not usually accompanied by a specific syndrome of hormonal hyperfunction and hormone-dependent symptoms. Such tumors include most PP-cell, A- and D-cell tumors.

Morphological examination of the material is performed at the preoperative stage in patients who underwent percutaneous tumor biopsy under ultrasound control or when performing endoscopic ultrasonography with a fine-needle sampling of material from the pathological center. An urgent histological examination of the preparation is performed intraoperatively to

determine the nature of the tumor, the effectiveness of the surgery performed in tumors, especially small ones, up to 2 cm, and multiple lesions of the pancreas. The presence or absence of metastasis to regional lymph nodes and the "purity of the cut" of the resection surface of the pancreas in the malignant nature of the tumor are also determined. The final conclusion about the nature and spreading of the pathological process is determined after a routine pathomorphological examination of the removed tumor.

Clinical case

A case of pancreatic NET (VIPoma) in a patient (male) aged 31.

The patient applied to "TARGET" Cancer Clinic for chemotherapy (dated December 15, 2018). Complaints of large and frequent diarrhea (up to 30 times a day) with progressive weight loss. The patient was given a hospital discharge report after examination and treatment of neuroendocrine lung cancer.

History of the disease: radiography of abdominal organs and multislice spiral computed tomography of thoracic organs revealed disseminated lesions of both lungs; an empirical anti-tuberculosis therapy was performed with no positive effect. The patient was hospitalized in a medical institution for further examination and verification of the disease.

ECG (dated October 12, 2018): sinus rhythm, regular, normal position of the electrical cardiac axis. Heart rate 100/min. Early ventricular repolarization syndrome. Hypokalemia.

Ultrasound of the abdominal organs, kidneys (dated October 18, 2018): hepatosplenomegaly. Liver calcification. Chronic cholangitis. Cyst of the left kidney. Chronic prostatitis.

Rg of thoracic organs (dated October 24, 2018): during control radiography, the right lung straightened. Disseminated process of both lungs. The roots are dilated. Heart and aorta are within normal.

Findings of histopathological examination (dated November 05, 2018): morphological changes are most likely typical for the disseminated form of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. High probability of systemic lesions (liver, spleen).

Surgery (dated October 23, 2018): video thoracoscopy on the right, revision, endoscopic resection of the upper lobe of the right lung, drainage of the right pleural cavity.

Results of histopathological examination (dated November 23, 2018): in the preparations of lung tissue with tumor growth, histologically constructed of solid and cribriform structures represented by cells with moderate eosinophilic cytoplasm, with nuclei containing high-granular chromatin, no mitotic figures are determined. Amyloid deposition is detected in Congo red-stained preparations.

Immunohistochemical study was carried out (dated December 10, 2018), according to its results, tumor cells are positive for cytokeratin, synaptofin, and chromogranin A. When stained for

the proliferation marker Ki-67, very single tumor cells are less than 1% positive. Total cytokeratins, synaptophysin, chromogranin A: a positive reaction in tumor cells. Thus, the obtained immunophenotype corresponds to a typical lung carcinoid (NET G1).

The level of chromogranin A in blood plasma was 7,396 mg/mL (dated November 14, 2018).

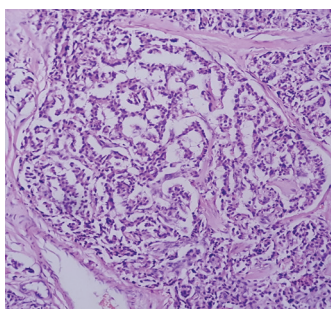
Scintigraphy of somatostatin receptors with Octreoscan (dated October 12, 2018): hepatosplenomegaly. Multiple foci of increased accumulation of the drug: in the left lobe of the thyroid gland, mediastinum, in the lungs, and liver. Neuroendocrine tumor MTS with lesions of the liver, lungs, thyroid gland, and mediastinum. Multiple bilobar metastatic liver disease and spinal metastases.

Multislice spiral computed tomography of thoracic organs, abdominal organs (dated December 04, 2018): widespread tumor maligna with the involvement of the lungs, intrathoracic lymph nodes, volume formation of the anterior-upper mediastinum, right lobe of the thyroid gland, liver, and skeletal bones. (PG-MTS of the neuroendocrine tumor). In the area of the tail of the pancreas, a lesion having an oval shape, sized 2.6 cm, located intraparenchymatously, is visible. Low-density tumor tissue, pancreatic tissue around the tumor has a normal unchanged structure, the presence of a capsule, clear smooth contours, no pancreatic hypertension, the presence of calcifications, and fluid inclusions. Signs of portal hypertension, a cyst of the left kidney.

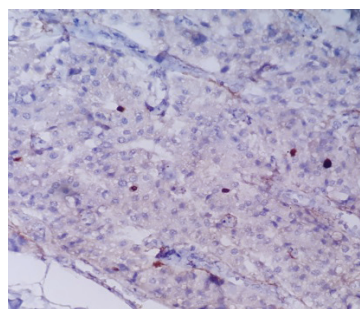
Endoscopic and percutaneous transabdominal ultrasonography (dated December 16, 2018): a lesion in the tail of the pancreas, sized 3 cm, oval in shape, with heterogeneous structure, has a hyperechogenic center with a hypoechoic rim on the periphery, intraparenchymal location in the area of the bile duct at the level of the head of the pancreas with no signs of choledocholithiasis, dilation of the common pancreatic duct in the body or tail of the pancreas. Multiple hypoechoic lesions in the liver, 0.5 to 7 cm in diameter. Metastases into regional lymph nodes.

Immunohistochemical study (dated December 25, 2018) of the obtained material, an expression of common markers of neuroendocrine differentiation of chromogranin A, synaptophysin, and neuron-specific enolase was noted. A study of vasoactive intestinal polypeptide expression revealed cytoplasmic expression in tumor cells. The trabecular architecture of uniform cells with pale pink cytoplasm and round eccentrically located nuclei. Thus, a pancreatic VIPoma is a G-2 neuroendocrine tumor. In this case, according to the criterion for assessing mitotic activity, the tumor belongs to the highly differentiated ones.

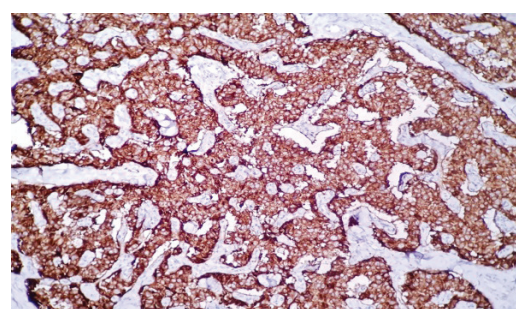
Neuroendocrine markers determined (dated December 20, 2018): gastrin 24 pg/mL (within normal), somatostatin 65 pg/mL (normal value <31), vasoactive intestinal peptide (VIP) 940 pg/ml (normal value <75).



a) Staining with hematoxylin-eosin. Magnification x200



b) IHC staining for Ki-67. Magnification x400



c) IHC staining for Synaptophysin +++. Magnification x400

Fig. VIPoma of the pancreas - NET G2

VIPoma is a rare neuroendocrine tumor that is most common in the pancreas and is usually diagnosed after metastasis.

Conclusions.

1. Untimely diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors is due to the rare frequency of their detection, relatively small size of hormonally active neuroendocrine tumors, the lack of specific clinical manifestations of non-functioning neuroendocrine tumors, which account for about 60% in the structure of pancreatic neuroendocrine tumors.

2. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors is based on the use of immunohistochemical methods that allow to confirm the biological nature of the tumor, assess the degree of its malignancy, which affects the subsequent treatment tactics and prognosis.

3. The use of a specific set of markers that complement each other allows us to determine the degree of malignancy of the tumor. The most common immunophenotype of neuroendocrine tumors of the localization studied are Chromogranin A, Synaptophysin, CD56, Ki-67, p53, and AMACR.

Prospects for further development. Further search for organ-specific immunohistological markers for accurate verification of tumors and justification of the feasibility of using new schemes of IHC is a promising field for the study of the above tumors.

REFERENCES

1. Modlin I. M. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment / I. M. Modlin, K. Öberg. – Felsenstein CCCP: Hannover, 2008. – 464 p.
2. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification / Klöppel, A. Couvelard, A. Perren [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2009. – Vol. 90. – P. 162 – 166.
3. Oberg K. E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors / K. E. Oberg // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, suppl. 7. – P. 72 – 80.
4. Vanderveen K. Insulinoma / K. Vanderveen, C. Grant // *Cancer. Treat. Res.* – 2010. – Vol. 153. – P. 235 – 252.
5. An unusual presentation of a carcinoid tumor of the common bile duct / A. Jethava, V. Muralidharan, T. Mesologites [et al.] // *J. O. P.* – 2013. – Vol. 14. – P. 85 – 87.
6. Tsoucalas G. The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876–1944) and his landmark work on carcinoid tumors / G. Tsoucalas, M. Karamanou, G. Androustos // *Ann. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 98 – 100.
7. Imamura Masayuki. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors / Masayuki Imamura // *World J. Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16.
8. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system / M. C. Champaneria, I. M. Modlin, M. Kidd [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 83. – P. 394 – 404.
9. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival / T. R. Halfdanarson, K. G. Rabe, J. Rubin [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1727 – 1733.
10. Abboud Bassam. Occult sporadic insulinoma: Localization and surgical strategy / Bassam Abboud // *World J. Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 14. – P. 657.
11. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban [et al.]. – France: IARC, 2010. – 417 p.
12. Predicting aggressive behavior in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors / J. Cherenfant, S. J. Stocker, M. K.

Gage [et al.] // *Surgery*. – 2013. – Vol. 154. – P. 785 – 791.

13. Ventricular fibrillation resulting from electrolyte imbalance reveals vipoma in MEN1 syndrome / T. Cavalli, F. Giudici [et al.] // *Fam. Cancer*. – 2016. – Vol 15. – P. 645 – 649.

14. Multiple-phase spiral CT findings of pancreatic vasoactive intestinal peptide-secreting tumor: A case report / Y. Chen, D. Shi, F. Dong [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2015. – Vol. 10. – P. 2351 – 2354.

15. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut / C. Capella, P. U. Heitz, H. Hofler [et al.] // *Virchows Arch.* – 1995. – Vol. 425. – P. 547 – 560.

16. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors / E. Pasaoglu, N. Dursun, G. Ozyalvacli [et al.] // *Ann. Diagn. Pathol.* – 2015. – Vol. 19. – P. 81 – 87.

17. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems / D. S. Klimstra, I. R. Modlin, D. Coppola [et al.] // *Pancreas*. – 2010. – Vol. 39. – P. 707 – 712.

18. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study / G. Rindi, M. Falconi, C. Klerys [et al.] // *J. Natl. Canc. Inst.* – 2012. – Vol. 104. – P. 764 – 777.

19. Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors / J. R. Strosberg, J. M. Weber, M. Feldman [et al.] // *J. Clin. Oncology*. – 2012. – Vol. 31. – P. 420 – 425.

20. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system / G. Rindi, G. Kloppel, H. Alhman [et al.] // *Virchows Arch.* – 2006. – Vol. 449. – P. 395 – 401.

21. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma / M. Falconi, U. Plockinger, D. J. Kwakkeboom [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2006. Vol. 84. – P. 196 – 211.

22. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations / M. Lesurtel, Vincenzo Nagorney Dm Fau – Mazzaferro, Robert T. Mazzaferro V Fau – Jensen [et al.] // *H. P. B.* – 2015. – Vol. 17. – P. 17 – 22.

23. Hormone profiling, WHO 2010 grading, and AJCC/UICC staging in pancreatic neuroendocrine tumor behavior / E. Morin, S. Cheng, O. Mete [et al.] // *Cancer Med.* 2013; 2: P. 701 – 711.

24. Mckenna L. R. Update on pancreatic neuroendocrine tumors / L. R. Mckenna, B. H. Edil // *Gland Surg.* – 2014. – Vol. 3. – P. 258 – 275.

25. Stathmin in pancreatic neuroendocrine neoplasms: a marker of proliferation and PI3K signaling / S. Schimmack, A. Taylor, B. Lawrence [et al.] // *Tumour Biol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 399 – 408.

26. Immunohistochemical expression and prognostic value of ER, PR and HER2/neu in pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumors / T. Arnason, H. L. Sapp, P. J. Barnes [et al.] // *Neuroendocrinology*. – 2011. – Vol. 93. – P. 249 – 258.

27. Progesterone receptor and PTEN expression predict survival in patients with low- and intermediate-grade pancreatic neuroendocrine tumors / J. S. Estrella, R. R. Broadus, A. Mathews [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 138. – P. 1027 – 1036.

28. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? / P. Santhanam, S. Chandramahanti, A. Kroiss [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 1144 – 1155.

29. Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors / S. Crippa, S. Partelli, G. Zamboni [et al.] // *Surgery*. – 2014. – Vol. 155. – P. 145 – 153.

30. Histopathology of NET: Current concepts and new developments / A.M. Schmitt, A. Blank, I. Marinoni [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 30. – P. 33 – 43.
31. Diagnostika i lecheniye bolnykh s neuroendokrinnymi opukholyami podzheludochnoy zhelezy pri sindrome MEN 1–go tipa / A. V. Yegorov, G. Kh. Musayev, S. A. Kondrashin [i dr.] // Annaly khirurg. gepatologii. – 2010. – T. 15, No. 3. – R. 25 – 30.
32. The clinical implications and biologic relevance of neurofilament expression in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms / S. Schimmack, B. Lawrence, B. Svejda [et al.] // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – P. 2763 – 2775.
33. Luttges J. What's new? The 2010 WHO classification for tumours of the pancreas / J. Luttges // Pathologie. – 2011. – Vol. 32, suppl. 2. – P. 332 – 336.
34. Neuroendokrinnyye “nefunktsioniruyushchiye” opukholy podzheludochnoy zhelezy / N. A. Kubyshekin, I. M. Buriyev, Z. A. Abdulkarimov [i dr.] // Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova. – 2004. – No. 3. – S. 4 – 9.
35. Caplin M. Neuroendokrinni opukholy / M. Caplin, L. Kvols. – M.: Prakticheskaya medicina, 2010. – 224 p.
36. Chromogranin A is a reliable biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in an Asian population of patients / W. C. Chou, Y. S. Hung, J. T. Hsu [et al.] // Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 95. – P. 344 – 350.
37. Lyubimova N. V. Chromogranin A as a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors / N. V. Lyubimova, T. K. Churikova, N. E. Kushlinskii // Bull. Exp. Biol. Med. 2016; 160: 702 – 704.
38. Morfoloicheskiye kriterii zlokachestvennosti neuroendokrinnikh opukholey podzheludochnoy zhelezy (30–letny opyt) / N. A. Maystrenko, V. A. Kubyshekin, A. V. Yegorov [i dr.] // Annaly khirurgii. – 2007. – T. 3. – S. 41 – 46.
39. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease / I. M. Modlin, B. I. Gustafsson, S. F. Moss [et al.] // Ann. Surg. Oncol. 2010; 17:2427 – 2443.
40. Franchi G. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumors: a new «must»? / G. Franchi, M. F. Manzoni // Gland. Surg. – 2014. – Vol. 3. – P. 219 – 221.
41. Phosphorylated Histone H3 (PHH3) Is a Superior Proliferation Marker for Prognosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors / V. Villani, K. K. Mahadevan, M. Ligorio [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23. – P. 1 – 9.
42. Gurevich L. Ye. Diagnostika neuroendokrinnikh opukholey zheludochno–kischechnogo trakta / L. Ye. Gurevich // Prakt. onkologiya. – 2011. – T. 6, No. 4. – S. 193 – 201.
43. Cytological Ki-67 in pancreatic endocrine tumours: an opportunity for pre-operative grading / C. Piani, G. M. Franchi, C. Cappelletti [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2008; 15: 175 – 181.
44. Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management / T. M. O’doriso, E. A. Woltering Gregg Mamikunian, A. I. Vinik, Vay Liang W. (Bill) Go. – Inter. Science Institute, 2009. – 259 p.
45. Grabovyy A.N. Osnovy morfoloicheskoy diagnostiki neuroendokrinnikh opukholey. Klin. onkol. 1:102-104.
46. Kurik O.G., Yakovenko V.O., Bazdirev V.V. ta in. Neyroyendokrinni pukhlini (kartsinoïdi) shlunka i kischechnika – rannya diagnostika i miniinvazivni endoskopichni vtruchannya. Morfologiya, 8(1):58-64.
47. Jain D. Primitive neuroectodermal tumor (PNET). PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaspnet.html>. (2019)
48. Sopha S. Neuroendocrine neoplasms - general. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaspn.html>. (2019)
49. Gonzalez RS. Staging - neuroendocrine tumors. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/smallbowelstagingneuroendocrine.html>. (2019)
50. Krogh K, Yang GY. Well differentiated neuroendocrine tumor WHO grade 1/2. PathologyOutlines.com website <http://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasWDNET.html>.
51. Mansouri J. Well differentiated neuroendocrine tumor. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/appendixcarcinoid.html>.
52. Attila Kollar, Lukas Bütikofer, Adrian Ochsenbein, Christoph Stettler, Roman Trepp Treatment sequence in patients with neuroendocrine tumours: a nationwide multicentre, observational analysis of the Swiss neuroendocrine tumour registry/ Swiss Med Wkly. 2020.
53. Delektorskaya V. V. Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). Advances in molecular oncology. 2017; 3(4):104-108.
54. Morgoshiya T.Sh. Neuroendokrinnyye opukholy podzheludochnoy zhelezy: ot teorii k prakticheskim rekomendatsiyam// Pediatr.T.9.Vyp.1/ Pediatrician (St. Petersburg). 2018/9(1)/
55. Shkraban V.P. Obgruntuvannya khirurgichnoï taktiki u khvorikh z neyroendokrinnimi pukhlinami pidshlunkovoï zalozi // Disertatsiya na zdobuttya naukovogo stupenya doktora medichnikh nauk, 2016.
56. Scoazec J. Y., Couvelard A., Monges G. et al. Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey Among French Pathologists (the PRONET Study). Neuroendocrinology. 2017. Vol. 105(1). P. 67-76. Epub 2016 Jul 21.
57. Yuzvenko T.Yu., Kostyuk T.S., Cherenko M.S. Neyroyendokrinni pukhlini pidshlunkovoï zalozi: diagnostika ta likuvannya na suchasnomu etapi \ Klinichna endokrinologiya ta endokrinna khirurgiya 3 (48) 2014.
58. Valentino E., Raj N., Capanu M. et al. Treatment Response and Outcomes of Grade 3 Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Morphology: Well Differentiated Versus Poorly Differentiated. Pancreas. 2017. Vol. 46. P. 296.

SUMMARY

MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS (REVIEW AND CASE REPORT)

Opanasenko D., Krychevska O., Kuryk O., Zakhartseva L., Rudnytska O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine TARGET Oncology Clinic, Kyiv, Ukraine

Pancreatic neuroendocrine tumors (NETs) are an urgent problem. The issues of diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors (NETs) are currently one of the most complex and relevant ones in modern oncological endocrinology. The growing interest in NETs is due to the fact that the incidence rate of this pathology has increased significantly in the world over the past 30-35 years. In the diagnosis of NETs, morphological research is crucial; later it plays an important role in the choice of therapeutic tactics. The morphological diagnosis of a pancreatic NET is based on the classification of the World Health Organization and criteria for assessing NET prognosis. The main study in a pancreatic NET morphological diagnosis is immunohistochemical (IHC) examination using markers that allow establishing the

neuroendocrine nature of the tumor, and markers that determine the potential of tumor malignancy. To determine a NET, it is advisable to use a combination of immune markers such as chromogranin A, synaptophysin, and CD56, and to determine the potential of tumor malignancy, Ki-67, p53, and AMACR.

The paper presents a clinical case of morphological diagnosis of a pancreatic NET (VIPoma) from the practical experience of TARGET Cancer Clinic. These recommendations are based on data from the clinical recommendations of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), the American National standards for the diagnosis and treatment of malignant tumors (NCCN), a review of the literature for 2014-2019 using search resource PubMed, Pathology Outlines, and CAP (College of American pathologists), and data from patients with pancreatic NETs treated at the TARGET Cancer Clinic.

Keywords: pancreatic neuroendocrine tumors, highly differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas, immunohistological diagnosis, VIPoma.

РЕЗЮМЕ

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРО-ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Опанасенко Д.С., Кричевская О.И., Курик Е.Г.,
Захарцева Л.М., Рудницкая О.Г.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; Онкологическая клиника «TARGET», Киев, Украина

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы являются актуальной проблемой. Вопрос диагностики и лечения НЭО на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологической эндокринологии. Растущий интерес к НЭО связан с тем, что показатель заболеваемости данной патологией значительно повысился в мире за последние 30-35 лет. В диагностике НЭО решающее значение имеет морфологическое исследование, которое в дальнейшем играет значимую роль в выборе лечебной тактики. Морфологическая диагностика НЭО поджелудочной железы основывается на классификации Всемирной организации здравоохранения и критериях оценки прогноза НЭО. В морфологической диагностике НЭО поджелудочной железы основным является иммуногистологическое исследование (ИГХ) с использованием маркеров, которое позволяет установить нейроэндокринную природу опухолей и маркеры, определяющие потенциал злокачественности опухолей. Для определения НЭО целесообразно использовать сочетание таких иммунных маркеров, как хромогранин А, синаптофизин, CD56, а для определения потенциала злокачественности – Ki-67, p53 и AMACR.

В статье представлен клинический случай морфологической диагностики НЭО поджелудочной железы (VIPoma) из практики онкологической клиники «TARGET». Приведенные рекомендации основаны на клинических данных Европейской ассоциации нейроэндокринных опухолей (ENETS),

американских Национальных стандартах диагностики и лечения злокачественных опухолей (NCCN) и обзоре литературы за 2014-2019 гг. с использованием поискового ресурса PubMed, Pathology Outlines, CAP (College of American pathologists).

რეზიუმე

პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების მორფოლოგიური დიაგნოზი (ლიტერატურის მიმოხილვა და კლინიკური შემთხვევა)

დ.ოპანასენკო, ო.კრიჩევსკაია, ე.კურიკი, ლ.ზახარცევა,
ო.რუდნიცკაია

ა. ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ონკოლოგიური კლინიკა „TARGET“, კიევი, უკრაინა

პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეები საკმაოდ აქტუალური პრობლემაა. ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების დიაგნოსტიკის და მკურნალობის საკითხი სადღეისოდ თანამედროვე ონკოლოგიური ენდოკრინოლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე რთული და აქტუალურია. ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების მიმართ მზარდი ინტერესი იმით არის განპირობებული, რომ ბოლო 30-35 წლის განმავლობაში მსოფლიოში ამ პათოლოგიით დაავადების მანქვნივლი მნიშვნელოვნად გაიზარდა. ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების დიაგნოზირებისას გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს მორფოლოგიურ გამოკვლევას, რომელიც შემდგომში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს მკურნალობის ტაქტიკის არჩევაში. პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნის მორფოლოგიური დიაგნოზი ემყარება ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციასა და ნეიროენდოკრინული სიმსივნის პროგნოზის შეფასების კრიტერიუმებს. პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების მორფოლოგიურ დიაგნოსტიკაში ძირითადი არის იმუნოჰისტოლოგიური გამოკვლევა მარკერების გამოყენებით, რაც აძლევს სიმსივნეებისა და მათი ავთვისებიანობის პოტენციალის განმსაზღვრელი მარკერების ნეიროენდოკრინული ბუნების დადგენის საშუალებას. ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების დიაგნოსტიკისათვის მიზანშეწონილია ისეთი იმუნური მარკერების ერთობლიობის გამოყენება, როგორცაა ქრომოგრანინი A, სინაპტოფიზინი, CD56, ხოლო ავთვისებიანობის პოტენციალის დასადგენად - Ki-67, p53 და AMACR.

ნაშრომში წარმოდგენილია ონკოლოგიური კლინიკის «TARGET» პრაქტიკაში არსებული პანკრეასის ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების (VIPoma) მორფოლოგიური დიაგნოსტიკის კლინიკური ქეისი. მოცემული რეკომენდაციები ემყარება ნეიროენდოკრინული სიმსივნეების ევროპული ასოციაციის (ENETS) კლინიკური რეკომენდაციების მონაცემებს, ავთვისებიანი სიმსივნეების დიაგნოზირებისა და მკურნალობის ამერიკულ ეროვნულ სტანდარტებს (NCCN), 2014-2019 წწ. ლიტერატურის მიმოხილვას, PubMed, Pathology Outlines, CAP (College of American pathologists) საძიებო რესურსის გამოყენებით.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМЫ КОСТЬ-ФИКСАТОР ПРИ НАПЫЛЕНИИ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТА МАТЕРИАЛОМ НА ОСНОВЕ БИОАКТИВНОГО СТЕКЛА И ГИДРОКСИАПАТИТА

¹Лазарев И.А., ¹Проценко В.В., ²Бурьянов А.А., ²Черный В.С., ²Абудейх У.Н., ¹Солоницын Е.А.

¹Государственное учреждение «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»;
²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Повышение эффективности лечения пациентов с патологическими переломами длинных трубчатых костей при первичных злокачественных и доброкачественных, а также метастатических опухолях кости и их последствиях (неправильное сращение, несращение перелома, псевдоартроз, костные дефекты) является одной из актуальных проблем ортопедии и онкоортопедии [22,25,26]. Сегодня в онкоортопедии при патологических переломах на фоне опухолей проводят чрескостный, накостный, интрамедуллярный остеосинтез или эндопротезирование [11,21]. При патологическом переломе длинных трубчатых костей на фоне злокачественных опухолей сращения перелома не следует ожидать, метод металлофиксации должен обеспечить опороспособность конечности, поэтому проводится паллиативная фиксация переломов опорными металлофиксаторами [13,24]. При патологических переломах на фоне первичных злокачественных и метастатических опухолей костей металлические пластины и штифты, как правило, не удаляются [5,13,27]. Основными причинами осложнений интрамедуллярного остеосинтеза у пациентов с патологическими переломами длинных трубчатых костей является замедленное сращение, вторичное смещение костных отломков, снижение прочности контакта резьбы винтов с костью с последующей миграцией и переломом конструкций, следствием чего могут быть несращение переломов, которые требуют повторных оперативных вмешательств с установкой дополнительных металлоконструкций и использованием костной пластики [26,28]. К недостаткам накостного остеосинтеза относится также нарушение васкуляризации компактного вещества кости под пластиной, способствующее возникновению остеопороза, некроза и секвестрации костной ткани и, как следствие, отсутствию формирования костно-металлического блока, замедлению консолидации перелома [20,26,29].

Керамические материалы на основе гидроксиапатита (ГА) и трикальцийфосфата, а также биокомпозитные материалы на основе биоактивного стекла [1,4] обладают остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами [6]. Эти материалы полностью замещают костную ткань без образования фиброзного слоя, активно стимулируют остеогенез, значительно усиливают репаративные процессы в поврежденных тканях, способствует быстрому срастанию кости и восстановлению костной структуры [6,10,19]. Для повышения контакта пластины с костью при патологическом переломе в некоторых случаях применяют пластины с напылением материала на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата [6], биоактивного стекла на контактную поверхность металлического имплантата [2,4,9]. Модификация поверхности хирургических имплантатов часто используется как инструмент для получения поверхности, которая, кроме выполнения защитной роли, может улучшить интеграцию металла в организме человека, создавая биоактивную поверхность на ортопедических эндопротезах и имплантатах [7,16]. Применение онкологических цементных эндопротезов бедренной

кости с воротничком, покрытым гидроксиапатитом, сопровождалось остеоинтеграцией имплантата и низкой частотой асептической нестабильности через 5 (6%) и 10 (11%) лет. Прогрессирование радиолуцентной линии по времени было значительно ниже в группе с покрытием ГА (2,72 против 7,81, $p=0,02$) [8].

Цель работы - проведение экспериментального биомеханического исследования большеберцовой кости крыс на прочность после остеосинтеза штифтами и пластинами с напылением на их поверхность материалов на основе биоактивного стекла и гидроксиапатита, легированного серебром; провести электронно-микроскопические исследования места контакта пластины и штифта с напылением биокомпозита на ее поверхности с окружающей костной тканью.

Материал и методы. Исследование проводили на 17 самцах крыс Wistar массой 230-255 г. Имплантацию штифтов и пластин, а также вывод животных из эксперимента (4 и 8 нед.) проводили под общим обезболиванием. Все животные находились под наблюдением ветеринарного врача в стандартных условиях аккредитованного vivария Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, при естественном цикле свет-темнота, имели свободный доступ к воде. Исследования проводились в соответствии с международными принципами биоэтики, согласно «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986), и Закона Украины №3447-IV от 21.02.2006 «О защите животных от жестокого обращения».

Предметом исследования явились препараты большеберцовых костей крыс после имплантации интрамедуллярных титано-никелевых штифтов и титано-никелевых накостных пластин с напылением на их поверхность материала на основе биоактивного стекла, материала на основе гидроксиапатита, легированного серебром, и штифтов и пластин без напыления. Нанесение керамического материала на поверхность металлических имплантатов проводили методом газодетонационного осаждения. Испытание на прочность проводили после 4 или 8 недель имплантации. В первой серии эксперимента имплантировали штифт; во второй серии использовали пластину, разделив все препараты большеберцовых костей на 7 групп в зависимости от вида покрытия (без напыления, с напылением материала на основе биоактивного стекла, с напылением гидроксиапатита легированного серебром), вида имплантата (штифт или пластина) и срока имплантации (4 или 8 недель). Характеристика имплантатов представлена в таблице 1.

На рис. 1 представлены образцы титано-никелевого штифта (а) и титано-никелевой накостной пластины (б) с напылением на их поверхность материала на основе биоактивного стекла и материала на основе гидроксиапатита легированного серебром. На рис. 1 представлены макропрепараты конечностей крысы с имплантированными металлическими штифтом (в), и пластиной (г).

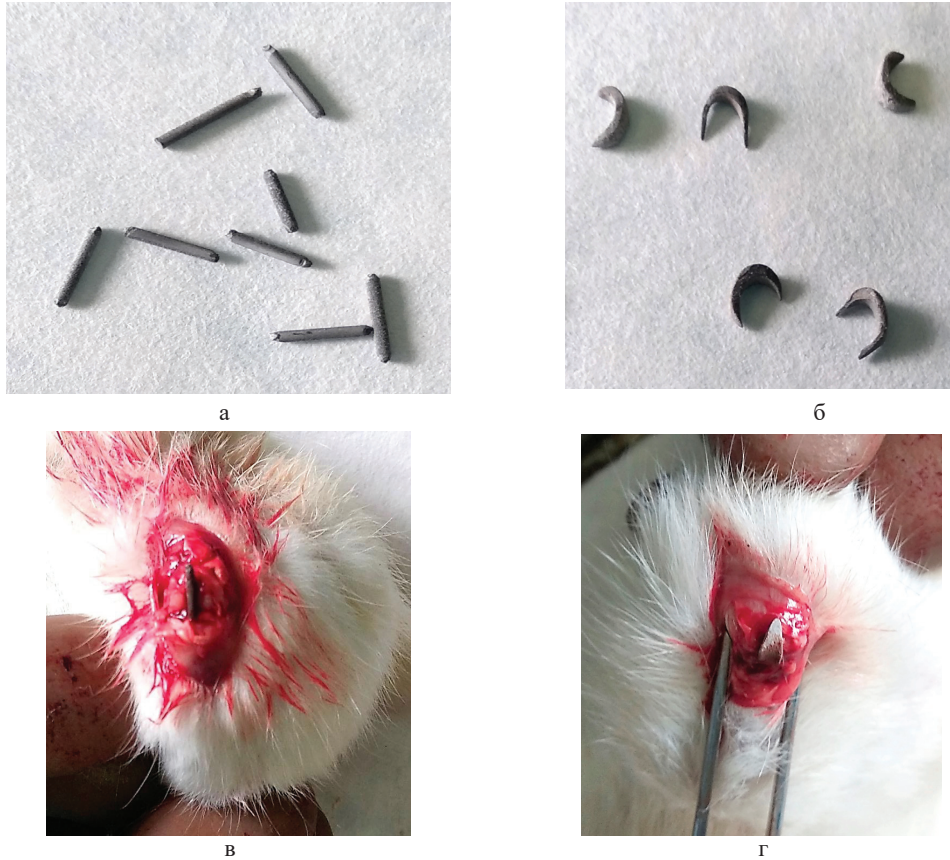


Рис. 1 Титано-никелевый внутрикостный штифт (а), и титано-никелевая пластина (б) с напылением на их поверхность материала на основе биоактивного стекла и материала на основе гидроксиапатита легированного серебром. Макропрепараты конечностей крысы с имплантированными металлическими штифтом (в) и пластиной (г)

Таблица 1. Характеристика имплантатов

№ серии	№ группы	Имплантат	Срок, нед.
1	1	Штифт с напылением (биокомпозит)	8
	2	Штифт с напылением (гидроксиапатит + серебро)	8
	3	Штифт без напыления	8
2	4	Пластина с напылением (биокомпозит)	4
	5	Пластина с напылением (биокомпозит)	8
	6	Пластина с напылением (гидроксиапатит + серебро)	4
	7	Пластина без напыления	4

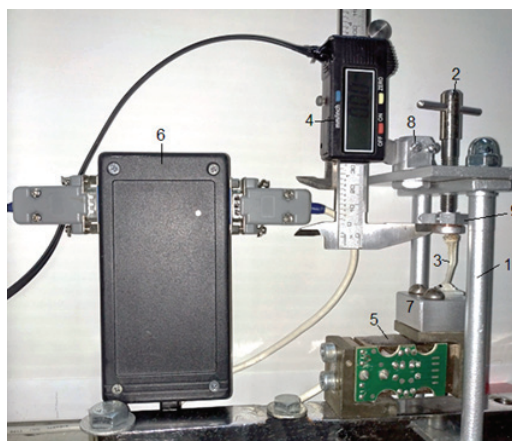


Рис. 2. Испытательное устройство

Методика биомеханического исследования. Исследование препаратов большеберцовых костей крыс на прочность проводили с применением испытательного устройства на основе тензодинамометрического датчика и штангенциркуля с цифровой индикацией (Рис. 2). Нагрузочная и измерительная система устройства позволяет записывать диаграммы деформирования при растяжении, сжатии и изгибе, проводить измерения твердости костной ткани, выполнять различные программы нагрузки-деформирования [3].

Испытательное устройство (Рис. 2) жестко закрепляли к рабочему столу биомеханического экспериментального комплекса. Для закрепления в испытательном устройстве эпифизы костей помещали в форму. Костный цемент Семех с отвердителем перемешивали в пластиковой посуде. После взаимной реакции смесь приобретает достаточную пластичность для создания опор любой формы. Большеберцовую кость неподвижно закрепляли в форме в положении, которое соответствует направлению биомеханической оси конечности, затем в форму заливали приготовленную массу цемента. Полимеризация цемента происходила за 30-40 минут (Рис. 3). Для испытаний на сжатие, препараты (3) пластмассовой площадкой устанавливали в опорный узел (7) испытательного устройства. Тензодинамометрический датчик (5) измеряющий силу F , прикладывается к препарату.

Штангенциркуль с цифровой индикацией (4) для измерения деформаций (точность измерения 0,01 мм), закрепленный в неподвижном зажиме на станине (1), фиксирует общие (суммарные) перемещения погружного винта (2) вместе с подвижной головкой. Данные о показателях силы и деформации поступают к микропроцессору (6), который передает данные о процессе деформирования на экран программно-компьютерного комплекса. При окончании испытания записывается диаграмма деформирования в координатах «усилие F (N) - абсолютная деформация Δ (мм)» (Рис. 4). Тензодинамометрический датчик позволяет измерять усилия в диапазоне 0-500 N, достаточном для испытаний препаратов костей крыс на прочность. Относительная погрешность измерения нагрузки не превышает 1% от измеряемой величины. Применяли одноразовый ручной режим нагрузки препарата на сжатие путем равномерного вращения нагрузочного винта (2). Нагрузку прикладывали к плато большеберцовой кости вдоль ее биомеханической оси и сохраняли до момента полного разрушения препарата. Этот режим испытаний реализовали для установления максимальных нагрузок, которые выдерживает опытный образец. Перемещение при нагрузке измеряли штангенциркулем с цифровой индикацией, входит в состав испытательного устройства, с выводом данных на программно-компьютерный комплекс в виде диаграммы (Рис. 4).



Рис.3. Фиксация эпифизов большеберцовой костей крыс в форме с костным цементом СЕМЕХ

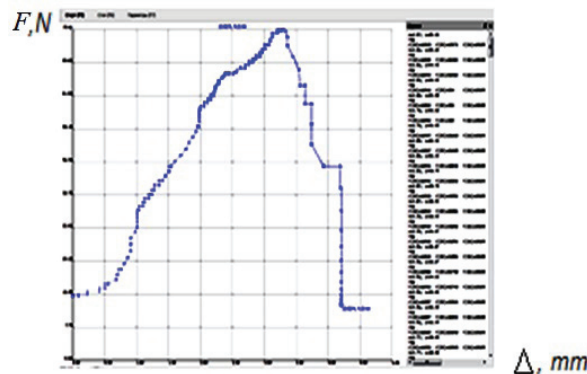


Рис. 4. Диаграмма деформирования на экране программно-компьютерного комплекса

Методика морфологического исследования кости в месте погружения имплантатов на электронном микроскопе.

Полученную у 7 животных при биопсии ткань из зоны имплантации измельчали на кусочки объемом около 1 мм и фиксировали 2% раствором глutarового альдегида, забуференного 0,1 молярной смесью Серенсена, рН 7,3, в течение 1,5 часа. После 20-ти часовой отмывки в том же буфере ткань декальцинировали в 5% азотной кислоте в течение 2-8 часов, или с помощью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в течение 20 суток и дофиксировали в 2% растворе четырехоксида осмия в буфере Серенсена в течение 1,5 часа. Затем ткань обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (70-100°) и абсолютном ацетоне, помещали в комплекс эпоксидных смол «Эпон». Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме LKB 8800 111 (Швеция) и контрастировали уранил-ацетатом по Лафту и цитратом

свинца по Рейнольдсу. Исследование препаратов проводили на электронном микроскопе JEM-100В (Япония) при напряжении ускорения 60 kV.

Результаты и обсуждение. Результаты биомеханического исследования

Перемещения, возникающие в опытных образцах большеберцовой костей крыс под действием одноразовой нагрузки до разрушения, представлены в виде диаграмм деформирования (графическая зависимость между перемещениями точки приложения нагрузки Δ и нагрузкой F). Диаграммы деформирования к разрушению в координатах «нагрузка-перемещение» в линейном диапазоне для каждого опытного образца представлены на рисунке 5. Полученные показатели нагрузки F (N) к разрушению и перемещения Δ точки приложения нагрузки Δ (мм) представлены в таблице 2.

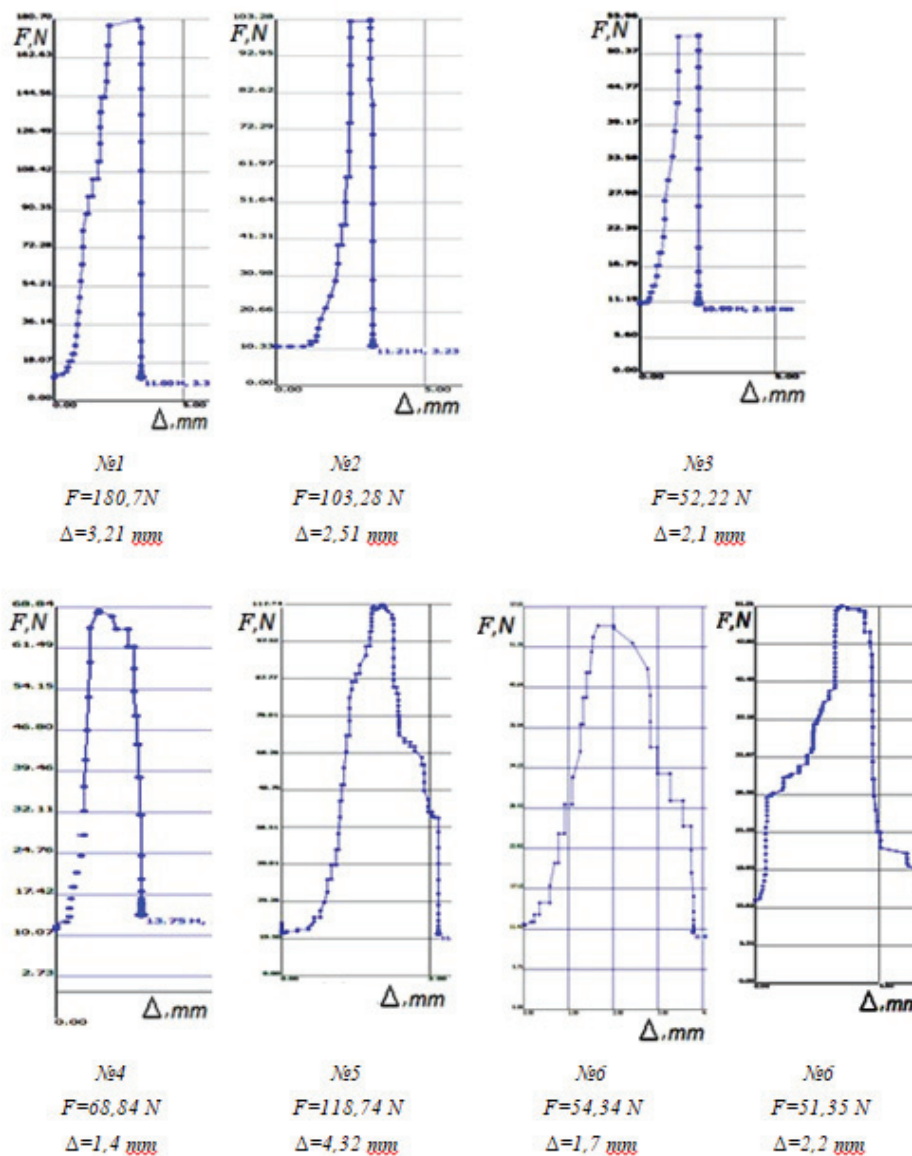


Рис.5. Диаграммы деформирования для каждого опытного образца

Таблица 2. Результаты изучения прочности в системе кость-имплантат

№ серии	№	Имплантат	Срок, нед.	F, N	Δ, mm
1	1	Штифт с напылением (биокомпозит)	8	180,7	3,21
	2	Штифт с напылением (гидроксиапатит + серебро)	8	103,28	2,51
	3	Штифт без напыления	8	52,22	2,1
2	4	Пластина с напылением (биокомпозит)	4	68,84	1,4
	5	Пластина с напылением (биокомпозит)	8	118,74	4,32
	6	Пластина с напылением (гидроксиапатит + серебро)	4	54,34	1,7
	7	Пластина без напыления	4	51,35	2,2

Результаты исследования, приведенные в таблице 2, показали, что наибольшую прочность демонстрируют опытные образцы на 8 неделе после имплантации штифта с напылением материала на основе биостекла [12], пластины с напылением из материала на основе биостекла и штифта с напылением гидроксиапатита [17], легированного серебром, о чем свидетельствуют и данные других исследователей [23].

Наименьшая прочность наблюдалась на опытных образцах с применением пластины без напыления и штифта с напылением гидроксиапатита, легированного серебром, на 4 неделе после металлоостеосинтеза, а также с применением штифта без напыления на 8 неделе после металлоостеосинтеза. Полученные результаты соотносятся с результатами исследований других исследователей [17,18,23].

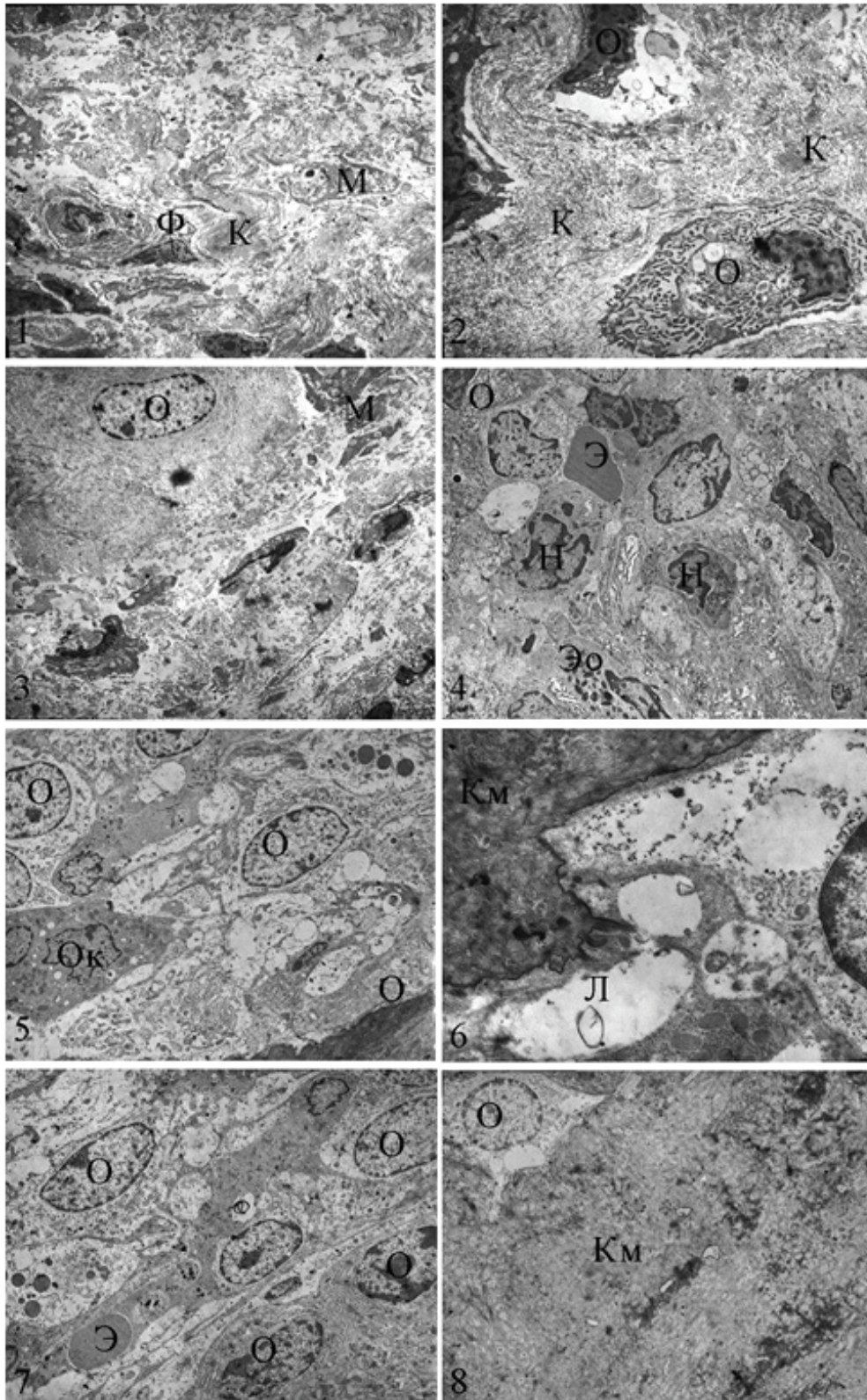


Рис. 6. Зона репаративной регенерации костной ткани вокруг штифта и пластин с напылением спустя 4 и 8 недель после имплантации. Образование фиброзной ткани с единичными остеобластами (1,2) в области повреждения и имплантации штифта с напылением; клеточная реорганизация и остеогенез вокруг интрамедуллярной имплантации штифта с напылением (3,4,5,6); репаративный остеосинтез и минерализация новообразованного матрикса вокруг имплантации пластин с напылением (7,8). Сроки эксперимента: 4 недели – 1, 3, 5 и 7; 8 недель – 2, 4, 6 и 8. Примечание: Э – эритроцит; Эо – эозинофил; К – коллагеновые волокна; Км – костный матрикс; Л – лакуна; М – макрофаг; Н – нейтрофил; О – остеокит; Ок – остеокласт; Ф – фибробласт. Электронная микрофотография, 1,3,4,5,7 и 8 ув. $\times 2400$; 2 ув. $\times 4000$; 6 ув. $\times 8000$

Результаты электронно-микроскопического исследования

В исследованных образцах с имплантированным титано-никелевым штифтом с напылением установлены ультраструктурные признаки репаративной регенерации. Участок повреждения характеризовался значительным образованием коллагена в внеклеточном матриксе регенерированной ткани. Последний в значительной степени доминирует над клеточным составом, зарегистрированы отдельные группы фибробластов и одиночные остеобласты. На рис. 6(1) показан участок морфогенеза такой фиброзной ткани. В межклеточном пространстве изредка обнаруживались макрофаги и клеточный детрит (продукты распада погибших клеток). Макрофаги содержат фагосомы разного диаметра и плотности в цитоплазме, что является цитологическим проявлением фагоцитоза и свидетельствует об инфильтрации клеток моноцитарного ряда в участке повреждения с целью элиминации поврежденных структурных элементов клеточного матрикса. Анализ участков фиброза вывил их неоднородность. В некоторых участках среди фибробластов обнаружены функционально активные остеобласты (рис. 6(2), рис. 6(3)). Для остеобластов характерна хорошо развитая эндоплазматическая сеть, вокруг клеток увеличена плотность волокнистых структурных элементов внеклеточного матрикса. Эти признаки указывают, что остеобласты продуцируют внеклеточный матрикс в процессе морфогенеза костной ткани (рис. 6(2), рис. 6(3)). Однако такие участки были мелкими, имели низкую плотность в сравнении с минерализованной костной тканью и без признаков формирования лакун, в которых локализуются остеобласты и остециты. Часто обнаруживались единичные, диффузно локализованные остеобласты без признаков формирования костного матрикса (рис. 6(3)).

По результатам проведенного исследования следует сделать вывод о развитии фиброзной ткани в местах повреждения и инициаторных проявлениях остеогенеза. В области повреждения фиброз, который включает в себя миграцию фибробластов и формирование плотных кластеров коллаген волокон, доминирует над репаративным остеогенезом.

В большинстве образцов с интрамедуллярной имплантацией титано-никелевого штифта с напылением обнаружены участки репаративной регенерации с признаками остеогенеза. Участки остеогенеза были неоднородными по клеточному составу и плотности внеклеточного матрикса. Обнаружены зоны компактной локализации активированных остеобластов и участки с формированием грубоволокнистой костной ткани.

В первом случае внеклеточный матрикс содержал небольшое количество волокнистых элементов - коллагеновых волокон, а в исследованных полях доминировали клетки, в основном, остеобласты, а также единичные фибробласты, макрофаги и некоторые лейкоциты - эозинофилы и нейтрофилы (рис. 6(4)). Между клетками выявлены единичные эритроциты, регенерированные гемокapилляры не обнаружены. На основе описанного ультраструктурного состояния участков остеогенеза следует сделать вывод об инициации репаративного остеогенеза с проявлениями воспалительной реакции, на что указывает появление лейкоцитов в периферической крови.

Во втором случае участки костной ткани характеризовались электронноплотным (осмиофильным) костным матриксом с остеоцитами в сложившихся лакунах (рис. 6(5)), что указывает на активное формирование и минерализацию грубоволокнистой костной ткани. Большинство остеоцитов в костных лакунах имеют хорошо развитый белок-синте-

тический аппарат, в частности, эндоплазматическую сеть в периферической цитоплазме), что свидетельствует о продолжении их синтетической активности. Регистрировались отдельные остециты с ультраструктурными признаками дистрофических изменений (редукция органелл, отек цитоплазмы), что, по всей вероятности, свидетельствует о вторичном повреждении регенерированной ткани на фоне нарушенной микроциркуляции, рис. 6(6).

На основе результатов исследований следует сделать вывод об активном репаративном остеогенезе с формированием грубоволокнистой костной ткани вокруг участка интрамедуллярной имплантации штифта с напылением.

При исследовании участков костной ткани на уровне имплантации титано-никелевых пластин с напылением выявлено доминирование электронноплотного костного матрикса в выделенных образцах. В пустых от матрикса участках зарегистрированы локальные скопления остеобластов и единичные фибробласты и макрофаги (рис. 6(7)). Наличие плотных волокнистых компонентов в матриксе и их высокая осмиофилия указывают на его минерализацию. В этих участках сформированы лакуны с одиночными остеоцитами (рис. 6(8)), по ультраструктурным признакам новообразованная костная ткань подобна грубоволокнистой.

Анализ исследованных образцов и данные других исследователей [14,15] позволяют сделать вывод об активном репаративном остеогенезе с формированием грубоволокнистой костной ткани, ее доминировании в костных регенератах при использовании имплантатов с напылением материала на основе биостекла.

Выводы. Благодаря возможности выдерживать большие нагрузки в системе кость-фиксатор доказано преимущество интрамедуллярных и накостных фиксаторов с напылением на поверхность материала на основе биоактивного стекла при остеосинтезе в сравнении с фиксаторами без напыления. Полученные данные могут служить основой для выбора методики остеосинтеза.

Электронно-микроскопическое исследование образцов костной ткани вокруг биоактивного стекла, напыленного на титановые пластины и штифты, подтверждает доминирование активного репаративного остеогенеза с формированием грубоволокнистой костной ткани в костных регенератах по отношению к образцам без покрытия.

Дальнейшее изучение модификации поверхности металлических имплантатов при помощи покрытий из кальций-фосфатных материалов на основе биоактивного стекла и гидроксипатита является перспективным и современным направлением, которое позволяет улучшить остеоинтеграцию имплантатов.

Публикуемое исследование не содержит конфликта интересов авторов, проведено в рамках научно-исследовательской работы Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца: "Замещение костных дефектов в системе лечения больных с заболеваниями и новообразованиями костей", 2017-2020, №0117U002674.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бур'янов О.А. Аналіз заміщення кісткових дефектів кальцій-фосфатними біоматеріалами при захворюваннях кісткової тканини. / О.А.Бур'янов, В.С.Чорний, В.В.Проценко [та ін.]// Літопис травматології та ортопедії. - 2018. - №1-2 : Т. 37-38. – С. 111-116.
2. Чорний В. С. Результати експериментального дослідження

при імплантації титано-нікелевих пластин з напильням матеріалу на основі біоактивного скла / В.С. Чорний, В.В. Проценко, Абудейх Удай // Проблеми травматології та остеосинтезу. - 2018. - 11-12 : Т. 1-2. - С. 25-40.

3. Шидловський М. С., Лакша А. М. Експериментальні дослідження засобів остеосинтезу [Книга]. - Київ : [б.н.], 2017. - Ленвіт : С. 277.

4. Brunello G. Bioactive Glass and Silicate-Based Ceramic Coatings on Metallic Implants: Open Challenge or Outdated Topic? / G. Brunello, H. Elsayed, L. Bassetto // *Materials (Basel)*. - 10 09 2019. - 18 : Т. 12. - P. 2929. - doi:10.3390/ma12182929.

5. Bus M.P. What Are the Long-term Results of MUTARS® Modular Endoprostheses for Reconstruction of Tumor Resection of the Distal Femur and Proximal Tibia? / M.P. Bus, M.A. van de Sande, M. Fiocco, G.R. Schaap, et al. // *Clin Orthop Relat Res*. - 2017. - 3 : Т. 475. - P. 708-718.

6. Campana V. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Pagano et al. // *J. Mater Sci: Mater Med*. - 2014. - 25. - P. 2445-2461.

7. Castellini I. Hydroxyapatite in total hip arthroplasty. Our experience with a plasma spray porous titanium alloy hydroxyapatite double-coated cementless stem / I. Castellini, L. Andreani, P.D. Parchi, et al. // *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. - 2016. - 3 : Т. 13. - P. 221-227.

8. Coathup M.J. Hydroxyapatite-coated collars reduce radiolucent line progression in cemented distal femoral bone tumor implants. / M.J. Coathup, A. Sanghrajka, W.J. Aston, et al. // *Clin Orthop Relat Res*. - 2015. - 4 : Т. 473. - P. 1505-1514.

9. Eliaz N. Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications / N. Eliaz, N. Metoki // *Materials (Basel)*. - 3 2017. - 4 : Т. 10. - P. 334. - doi: 10.3390/ma10040334.

10. Evaniew N. Use of a calcium sulfate-calcium phosphate synthetic bone graft composite in the surgical management of primary bone tumors / N. Evaniew, V. Tan, N. Parasu, et al. // *Orthopedics*. - 2013. - 2 : Т. 36. - P. 216-222.

11. Gausepohl T. Photodynamic intramedullary bone stabilization of pathological fractures. / T. Gausepohl, H. Pennig, S. Gick, D. Pennig // *Unfallchirurg*. - 2019. - 8 : Т. 122. - P. 604-611.

12. Granito R. N. In vivo biological performance of a novel highly bioactive glass-ceramic (Biosilicate®): A biomechanical and histomorphometric study in rat tibial defects. / R. N. Granito, F. C. Rennó, C. Ravagnani // *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 2011; 1(97): 139-147.

13. Guzik G. Oncological and functional results after surgical treatment of bone metastases at the proximal femur. / G. Guzik // *BMC Surg*. - 25 1 2018. - 1(18): 5.

14. Haimi S. Calcium phosphate surface treatment of bioactive glass causes a delay in early osteogenic differentiation of adipose stem cells. / S. Haimi, L. Moimas, E. Pirhonen et al. // *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2009;91:540-547. - doi: 10.1002/jbm.a.32233.

15. Karadjian M. Biological Properties of Calcium Phosphate Bioactive Glass Composite Bone Substitutes: Current Experimental Evidence / M. Karadjian, C. Essers, S. Tsitlakidis, et al. // *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(2): 305.

16. Klyui N. 2019 IEEE 9th International Conference on Nanomaterials: Applications & Properties (NAP) / N. Klyui, O. Sliepkin, L. Tsabiy, et al. // *Gas Detonation Deposition Technology – New Prospectives for Production of Ca-phosphate Biocompatible Coatings onto Medical Implants*. - Odesa, Ukraine: 15-20 Sept. 2019. - P. 02BA04-1-3.

17. Kuroda K. Hydroxyapatite coating of titanium implants using

hydroprocessing and evaluation of their osteoconductivity / K. Kuroda, M. Okido // *Bioinorg Chem Appl*. - 2012. - P. 730693.

18. Lee J.H. Bioactive ceramic coating of cancellous screws improves the osseointegration in the cancellous bone. / J.H. Lee, H. Nam, H.S. Ryu, et al. // *Journal of Orthopaedic Science : Official Journal of the Japanese Orthopaedic Association*. - 5 2011. - 3 : Т. 16. - P. 291-297. - doi: 10.1007/s00776-011-0047-1.

19. Malhotra A. Calcium phosphates and angiogenesis: implications and advances for bone regeneration. / A. Malhotra, P. Habibovic // *Trends Biotechnol*. - 2016. - 12 : Т. 34. - P. 983-992.

20. Oboirien M. Evaluation of Locked Plate in the Osteosynthesis of Fractures in Osteoporotic Bones. / M. Oboirien, S.P. Agbo, L.O. Ajiboye // *Ann Afr Med*. - 2017. - 3 : Т. 16. - P. 127-130.

21. Omlor G.W. Enchondromas and atypical cartilaginous tumors at the proximal humerus treated with intralesional resection and bone cement filling with or without osteosynthesis: retrospective analysis of 42 cases with 6 years mean follow-up. / G.W. Omlor, V. Lohnherr, J. Lange, et al. // *World J. Surg. Oncol*. - 2018. - 1 : Т. 16. - P. 139.

22. Piccioli A. Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases / A. Piccioli, B. Rossi, L. Scaramuzzo, et al. // *Injury*. - 2014. - 2 : Т. 45. - P. 412-417.

23. Poblth A. M. Bioactive coating of zirconia toughened alumina ceramic implants improves cancellous osseointegration / A.M. Poblth, M. J. Mersiowsky, L. Kliemt, et al. // *Scientific Reports*. - 2019. - 1 : Т. 9. - P. 16692. - doi: 10.1038/s41598-019-53094-5.

24. Rath B. Differentiated treatment strategies for bone metastases of the extremities / B. Rath // *Orthopade*. - 2019. - 9 : Т. 48. - P. 752-759.

25. Sevimli R. Analysis of orthopedic surgery of patients with metastatic bone tumors and pathological fractures. / R. Sevimli, M.F. Korkmaz // *J. Int. Med Res*. - 2018. - 8 : Т. 46. - P. 3262-3267.

26. Sokol V. Forensic assessment of adverse outcomes of isolated diaphyseal femoral fractures. / V. Sokol // *Inter Collegas*. - 15 04 2020. - 1 : Т. 7. - P. 26-32.

27. Staals E.L. Are Complications Associated With the Repiphysis(®) Expandable Distal Femoral Prosthesis Acceptable for Its Continued Use? / E.L. Staals, M. Colangeli, N. Ali, et al. // *Clin Orthop Relat Res*. - 2015. - 9 : Т. 473. - P. 3003-3013.

28. Willeumier J.J. Treatment of pathological fractures of the long bones. / J.J. Willeumier // *EFORT Open Rev*. 2017; 15(1):136-145.

29. Yaacobi E. Surgical treatment of osteoporotic fractures: An update on the principles of management. / E. Yaacobi // *Injury*. - 2017. - 7 : Т. 48. - P. 34-40.

SUMMARY

EXPERIMENTAL STUDY OF THE STRENGTH AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE BONE-FIXATOR SYSTEM WHEN THE IMPLANT SURFACE IS SPRAYED WITH A MATERIAL BASED ON BIOACTIVE GLASS, HYDROXYAPATITE

¹Lazarev I., ¹Protsenko V., ²Buryanov A., ²Chornyi V., ²Abudayeh A., ¹Solonitsyn Y.

¹State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; ²Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

The aim of the work is to compare the effect on the strength of bone tissue of spraying ceramic materials on the surface of titanium-nickel plates and pins and to show the results of elec-

tron microscopic examination of bone micropreparations at the site of immersion of the implant.

Preparations of rat tibia after metal osteosynthesis with intramedullary titanium-nickel pins and titanium-nickel bone plates with spraying on their surface material based on bioactive glass, hydroxyapatite and pins and plates without spraying were investigated. Using a device based on a strain gauge and a caliper with digital display recorded load-deformation diagrams during compression of the test sample, as well as perform bone sampling at the site of immersion of the implant and determine morphological changes in bone using an electron microscope.

The greatest strength was observed when using a titanium-nickel pin sprayed with biocomposite, titanium-nickel plate sprayed with biocomposite, hydroxyapatite doped with silver (8 weeks after surgery). The lowest strength was observed in the samples after application of the plate without spraying and the pin with spraying of hydroxyapatite doped with silver (4 weeks), and the pin without spraying (8 weeks after implantation). The processes of integration of implants with spraying on their surface of the biocomposite with the surrounding bone were determined by electron microscopy.

The advantage of intramedullary and bony fixators with spraying on the surface of the material based on bioactive glass, compared to osteosynthesis, where no spraying on the surface of the clamps of ceramic material, due to the ability to withstand higher loads with stable fixation. This may be the basis for the choice of osteosynthesis in patients with pathological fractures of the proximal tibia in this group of patients. At the electron microscopic level, the integration of sprayed implants on the surface of the biocomposite with the surrounding bone was confirmed.

Keywords: strain gauge sensor, bioactive coating, plates sprayed on the surface, bioactive glass, hydroxyapatite doped silver, tibia of rats, electron microscopic examination.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЧНОСТНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИСТЕМЫ КОСТЬ-ФИКСАТОР ПРИ НАПЫЛЕНИИ ПОВЕРХНОСТИ ИМПЛАНТАТА МАТЕРИАЛОМ НА ОСНОВЕ БИОАКТИВНОГО СТЕКЛА И ГИДРОКСИАПАТИТА

¹Лазарев И.А., ¹Проценко В.В., ²Бурьянов А.А.,
²Черный В.С., ²Абудейх У.Н., ¹Солоницын Е.А.

¹Государственное учреждение «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»; ²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Целью исследования явилось экспериментальное определение прочностных и морфологических характеристик системы кость-фиксатор при напылении поверхности имплантата материалом на основе биоактивного стекла, гидроксиапатита и анализ результатов электронно-микроскопического исследования микропрепаратов кости в месте погружения имплантата.

Исследованы препараты большеберцовой кости крыс после металлоостеосинтеза интрамедуллярными титано-никелевыми штифтами и титано-никелевыми на костными пластинами с напылением на их поверхность материала на основе биоактивного стекла, гидроксиапа-

тата и штифтов и пластин без напыления. С помощью тензодинамометрического датчика и штангенциркуля с цифровой индикацией записаны диаграммы нагрузки-деформирования при сжатии опытного образца. Выполнен забор костной ткани в месте погружения имплантата и определены морфологические изменения в кости с помощью электронного микроскопа.

Наибольшая прочность наблюдалась при применении штифта с напылением биокомпозита, пластины с напылением биокомпозита, пластины с напылением гидроксиапатита, легированного серебром (8 недель после операции). Наименьшая прочность наблюдалась в образцах после применения пластины без напыления, штифта с напылением гидроксиапатита, легированного серебром (4 недели) и штифта без напыления (8 недель после имплантации). На электронно-микроскопическом уровне подтверждается интеграция биостекла, напыленного на поверхности металлических имплантатов, с окружающей костью.

Доказано преимущество интрамедуллярных и на костных фиксаторов с напылением на поверхность материала на основе биоактивного стекла, благодаря возможности переносить большие нагрузки при стабильной фиксации в сравнении с имплантатами без покрытия, что является основанием для выбора методики остеосинтеза у пациентов с патологическими переломами проксимального отдела большеберцовой кости.

რეზიუმე

სისტემა ძვალ-ფიქსატორის გამძლეობითი და მორფოლოგიური მახასიათებლების ექსპერიმენტული კვლევა იმპლანტანტის ზედაპირის დაფერვისას ბიოაქტიური მინის საფუძველზე დამზადებული მასალით – ჰიდროქსიაპატიტით

¹ი.ლ. ზარევი, ¹ვ.პ. პროცენკო, ²ა.ბ. ბურიანოვი, ²ვ. ჩორნი,
²უ.ა. ბუდეიხ, ¹ე. სოლონიცინი

¹ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის ინსტიტუტი, უკრაინა; ²ა.ბ. ბოგომოლევცის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ძვალ-ფიქსატორის სისტემის გამძლეობითი და მორფოლოგიური მახასიათებლების ექსპერიმენტული შეფასება იმპლანტანტის ზედაპირის დაფერვისას ბიოაქტიური მინის საფუძველზე დამზადებული მასალით – ჰიდროქსიაპატიტით და ძვლის მიკროპრეპარატების ელექტრონულ-მიკროსკოპიული კვლევის შედეგების ანალიზი იმპლანტანტის ჩანერგვის ადგილას.

გამოკვლეულია ვირთავების დიდი წვივის ძვლის პრეპარატები მეტალოსტეოსინთეზის შემდეგ ბიოაქტიური მინის საფუძველზე დამზადებული მასალით – ჰიდროქსიაპატიტით დაფერული ზედაპირიანი ინტრამედულური ტიტან-ნიკელი მსხვილი და ტიტან-ნიკელი ძვლის ზედა ფირფიტებით და შტიფტებით და ფირფიტებით დაფერვის გარეშე. ტენზოდინამიკური მიმდებარების და ციფრული ინდიკაციის შტანგენცირების საშუალებით ჩაწერილია დატვირთვა-დეფორმირების დიაგრამები საცდელი ნიმუშის მოჭერის დროს. ძვლის ქსოვილი ადებულობს იმპლანტანტის ჩანერგვის ადგილიდან; ელექტრონული მიკროსკოპიით განსაზ-

ღვრულია მორფოლოგიური ცვლილებების ძვალში. ყველაზე მეტი გამძლეობა აღინიშნა შტიფტის გამოყენებისას ბიოკომპოზიტიანი დაფერვით, ფირფიტისა - ბიოკომპოზიტიანი დაფერვით, ვერცხლით დამუშავებული ფირფიტისა - ჰიდროქსიაპატიტით დაფერვით (8 კვირა ოპერაციის შემდეგ). ყველაზე დაბალი გამძლეობა აღინიშნა ნიმუშებში ფირფიტების გამოყენებისას დაფერვის გარეშე, შტიფტისა - ვერცხლით დამუშავებული ჰიდროქსიაპატიტით დაფერვით (4 კვირა) და შტიფტით დაფერვის გარეშე (8 კვირა იმპლანტაციის შემდეგ). ელექტრონულ-მიკროსკოპიულ

ღონეზე დადასტურდა ლითონის იმპლანტანტების ზედაპირზე დაფერილი ბიომინის ინტეგრაცია ირგვლიმდებარე ქსოვილთან.

დამტკიცებულია ინტრამედულური და ძვალზედა ფიქსტორების უპირატესობა, რომელთა ზედაპირი დაფერილია მასალით ბიოაქტიური მინის საფუძველზე: იზრდება დიდი დატვირთვისადმი მათი ამტანობის შესაძლებლობა სტაბილური ფიქსაციის პირობებში, რაც წარმოადგენს საფუძველს ოსტეოსინთეზის მეთოდის არჩევისათვის პაციენტებში დიდი წვივის ძვლის პათოლოგიური მოტეხილებებით.

ATTACHMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA CELLS BY AUTOLOGOUS POLYMORPHONUCLEAR NEUTROPHILS MEDIATED BY BISPECIFIC ANTI-CD19/CD64 ANTIBODY

¹Tsertsvadze T., ¹Mitskevich N., ²Datikashvili-David I., ³Ghirdaladze D., ^{1,4}Porakishvili N.

¹Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology; ²M. Zodelava Hematology Center, Tbilisi; ³Institute of Haematology and Blood Transfusiology, Tbilisi, Georgia; ⁴University of Westminster, London, UK

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) presents with clonal expansion and accumulation of CD5⁺CD19⁺CD23⁺ cells in peripheral lymphoid organs and tissues and in bone marrow [1-3]. The disease remains incurable, albeit there are new molecular and immunotherapy methods currently available, which, in conjunction with chemotherapy, lead to the "precision therapy" approach [4,5]. The majority of immunotherapies are based on the ability of therapeutic antibodies to mobilize anti-tumour potential of the complement, natural killer cells and phagocytic cells through their Fcγ-receptors (FcγR) [6,7]. Bispecific antibodies (BsAb) are also considered in the treatment of CLL, whereby phagocytic cells play a key effector role in the destruction of the target CLL cells. Anti-CD19/anti-CD64 BsAb binds to CD19 receptors on CLL cells and to CD64 receptors (FcγRI) on monocytes and activated neutrophils, thus inducing phagocytosis of the leukaemic cells [8].

We previously showed that the expression of CD64 receptor on polymorphonuclear neutrophils (PMNs) in CLL is significantly higher than that on normal PMNs [7,9] indicating that PMNs in CLL are potentially powerful effector cells for therapeutic application of anti-CD64/CD19 BsAb. The effector potential of PMNs could be further enhanced through activation mediated by cytokines granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and interferon γ (IFNγ) [10,11,12]. The aim of this study was to evaluate the ability of anti-CD64/CD19 BsAb to induce phagocytosis of CLL cells mediated by PMNs activated with G-CSF and IFNγ cytokines.

Material and methods. Peripheral blood was obtained from 16 CLL patients, at various stages of the disease (Rai I-IV), aged 45-80 (median age 67), care of Professor Darejan Ghirdaladze, Institute of Haematology and Blood Transfusiology and Dr Irina Datikashvili-David, M. Zodelava Hematology Center, Tbilisi, Georgia. White blood cell (WBC) counts in patients varied from 4.9 x 10⁹/L to 120 x 10⁹/L. Seventeen patients were untreated during six months prior to the study, 8 were treated with COP. Ten ml of blood were collected in heparinized tubes (Sigma-Aldrich), stored at a room temperature and processed on the same day.

Isolation of CLL cells and autologous PMNs. CLL cells and autologous PMNs were isolated in double density gradient in Histopaque 1.077 and 1.119 (Sigma-Aldrich). CLL cells and PMNs were collected separately from the 1.077 and 1.119 interphases respectively and washed twice with Hank's Balanced Salt Solution (HBSS, Sigma-Aldrich). The supernatant was removed and the pellets were re-suspended in medium RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) supplemented with 10% foetal bovine serum (FBS, Sigma-Aldrich). The concentration of isolated CLL cells and PMNs was adjusted to 0.1x10⁶ cells/ml.

CLL cell labeling. Isolated CLL cells were labeled with Red Fluorescent Linker (PKH-26 kit, RFL, Sigma-Aldrich) by diluting the dye 1:1000 in Diluent C and mixing 1 ml of the diluted dye with 1 ml of CLL cell suspension at a concentration 1x10⁶ cells/ml for several minutes at room temperature. The labeling was stopped by the addition of RBMI-FBS, followed by two washes in the same medium.

Stimulation of PMNs with G-CSF and IFNγ. 100μl of PMN suspension at a concentration 0.1x10⁶ cells/ml. were treated with IFNγ (Sigma-Aldrich) at a final concentration 100ng/ml and/or with recombinant G-CSF (Sigma-Aldrich) at a final concentration 500 units/ml. The cells were incubated at +37°C in CO₂ incubator for 12 hours. After incubation, cells were washed twice in RPMI-1640 at 1500 rpm for 5 min. The concentration of cells was adjusted to 0.1x10⁶ cells/ml in RPMI-1640 supplemented with 10% FBS. The quality of the labelling was tested in the FACScan flow cytometer (Becton & Dickinson) using the FL2 scatter.

PMN attachment to autologous leukemic cells. 100μl of PMN cell suspension and 100μl of RFL-labelled CLL cell suspension at the same concentration of cells 0.1x10⁶ cells/ml were co-incubated at +37°C in CO₂ incubator under various regimen: in eight combinations and two time categories (4 h and 24 h) each: 1) unstimulated PMNs with CLL cells without the anti-CD19/CD64 bispecific antibody (BsAb); 2) unstimulated PMNs with CLL cells and with the BsAb; 3) G-CSF stimulated PMNs with CLL cells without the BsAb; 4) G-CSF stimulated PMNs with CLL cells and with the BsAb; 5) IFNγ stimulated PMNs with

CLL cells without the BsAb; 6) IFN γ stimulated PMNs with CLL cells and with the BsAb; 7) G-CSF+IFN γ stimulated PMNs with CLL cells without the BsAb; 8) G-CSF+IFN γ stimulated PMNs with CLL cells and with the BsAb.

The PMN/CLL cell adhesion was analyzed with the flow cytometer. The results were expressed as percentages of PMNs with adhered RFL-positive cells in the PMN gate of a dot-plot in the side/forward scatter (SSC-FSC).

The data was statistically analyzed using the Mann-Whitney non-parametric *U*-test.

Results and discussion. Our results demonstrated that even without BsAb, after 4h incubation, PMNs could form complexes with CLL cells, whilst the addition of anti-CD19/CD64 BsAb, in 9 out of 16 (56.25%) cases enhanced the adhesion of PMNs to CLL cells (Fig. 1, $p=0.049$). Interestingly, in case of a 24h incubation, compared to 4h incubation BsAb increased the PMN adhesion to CLL cells in only 5 out of 16 cases (31.25%), e.g. the BsAb effect on phagocytosis drops with an increase in target and effector cell co-incubation time (Fig. 1).

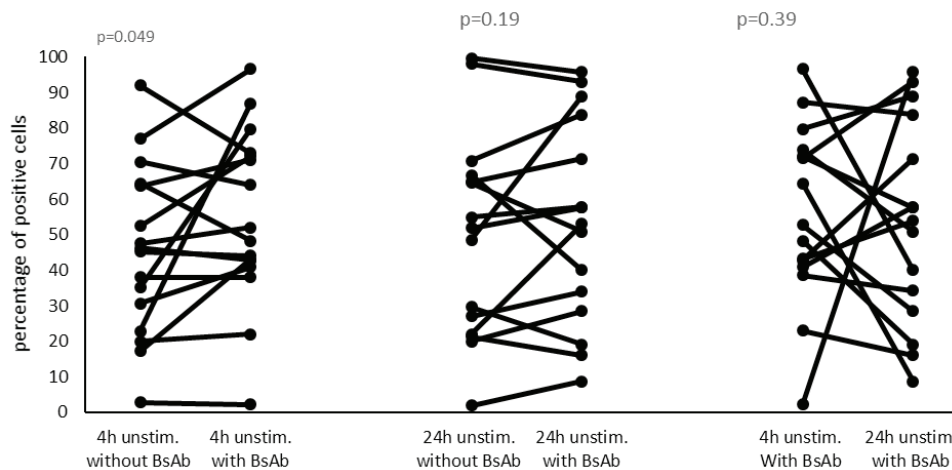


Fig. 1. Adhesion of CLL cell by PMNs upon 4h and 24h incubation without or with BsAb, $n=16$

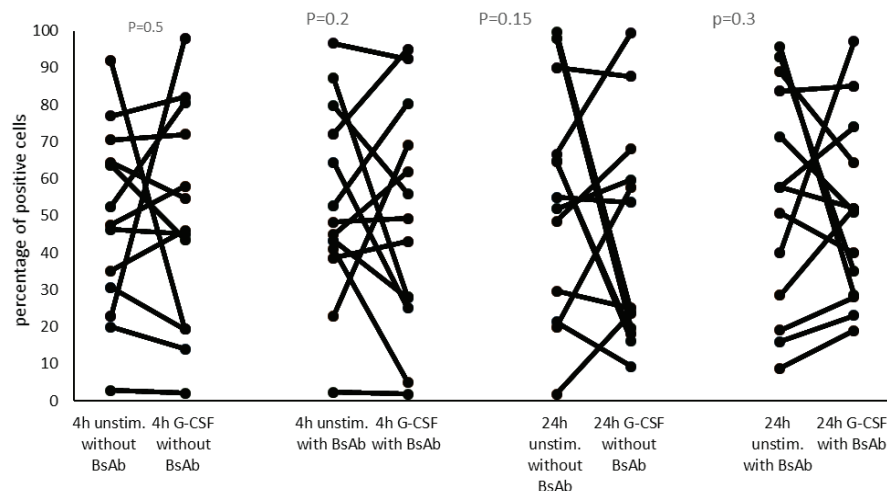


Fig. 2. Adhesion of CLL cells by PMNs, unstimulated or stimulated with G-CSF, upon 4h and 24h incubation with and without BsAb, $n=13$

The very fact that BsAb didn't induce an increase in CLL cell binding by PMNs in 40% of cases could be conditioned by a nonspecific binding of the target/ effector cells, presumably through adhesion molecules (LFA-1 and ICAM-1) [13]. Indeed, the comparison of BsAb effect on PMN/CLL adhesion after 4h and 24h co-incubation mode revealed an adhesion increase in only in 6 (40%) out of 16 cases (Fig. 1).

Thus, BsAb capacity to enhance PMN/CLL cell adhesion is limited, not exceeding 56.25% for 4h.

The CD64/CD19 BsAb stimulatory capacity is greatly dependant on the level of CD64 expression on effector cells. Induction of CD64 expression on PMNs requires stimulation with cytokines such as G-CSF and IFN γ [14]. Hence, we studied the effect of PMN pre-stimulation with these cytokines on the in-

duction of phagocytosis of leukaemic cells, mediated by BsAb. For this purpose, the CLL patients' PMNs were pre-stimulated for 12h using 3 cytokine combinations: G-CSF or IFN γ alone, or combination of the two.

Our data demonstrated that pre-treatment of PMNs with either G-CSF (Fig. 2, $n=13$) or IFN γ (Fig. 3, $n=5$) did not result in overall appreciable enhancement of the adhesion of CLL cells by autologous PMNs. Moreover, the increase in the incubation time between the effector and the target cells did not lead to an improved attachment of CLL cells to PMNs either. However it must be noted that the response was heterogeneous and that in around 30-45% of samples we did observe enhancement of the adhesion. Further investigation is required to address the reasons for the heterogeneous response.

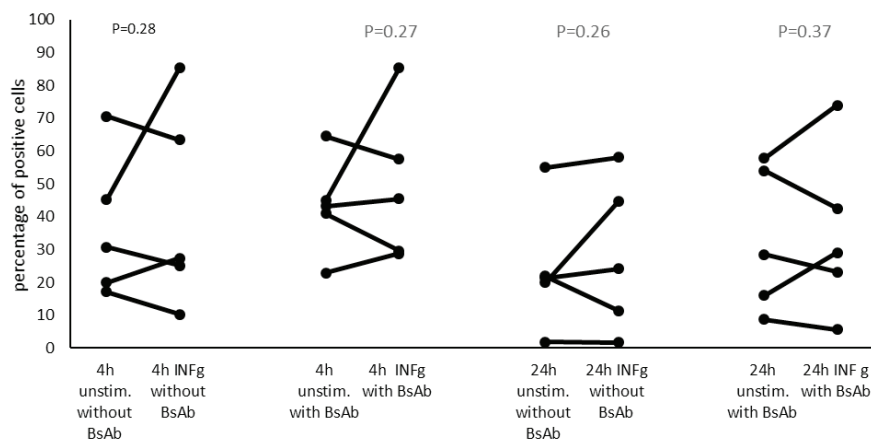


Fig. 3. Adhesion of CLL cells by PMNs unstimulated or stimulated with INF γ upon 4h and 24h incubation with and without BsAb, n=5

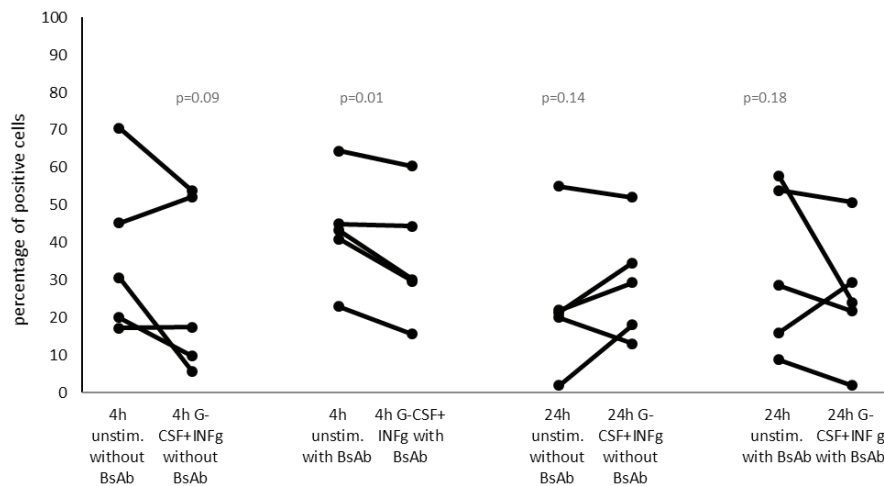


Fig. 4. Adhesion of CLL cells by PMNs unstimulated or stimulated with G-CSF and INF γ upon 4h and 24h incubation with and without BsAb, n=5

We further studied possible cumulative effect of those two cytokines (G-CSF and INF γ) on CLL cell adhesion/absorption by autologous PMNs. Surprisingly, with both cytokines applied the ability of PMNs to attach CLL cells was largely reduced (Fig. 4) with rare exception. When BsAbs were used, the decrease in the attachment was particularly notable after 4h incubation time (p=0.01).

We demonstrate here that anti-CD19/anti-CD64 BsAb has limited capacity to enhance leukemic cell attachment/phagocytosis by autologous PMNs. This could partially be explained by the intensity of spontaneous CLL target cell adhesion by PMNs, as shown in Figure 1, which might saturate the attachment capacity of autologous PMNs. Indeed, in some cases saturation of cultures with PMN/CLL complexes could be observed (approaching 100%). Spontaneous, FcR-independent ability of PMNs to adhere to autologous CLL cells appears to be quite remarkable (Fig. 1).

In our hands, pre-treatment of PMNs from CLL patients with cytokines G-CSF and INF γ , alone or jointly did not lead to an enhancement of the adhesion of the leukaemic cells. We have demonstrated earlier that CD64 expression on CLL PMNs is aberrantly higher as compared to normal blood neutrophils [9,19]. This could be due to their *in vivo* stimulation, hence *in vitro* treatment with G-CSF and INF γ is unable to further substantially enhance CD64 expression on PMNs and hence – BsAb-mediated CLL cell

adhesion. Indeed, it has been shown previously that CLL cells can aberrantly synthesize G-CSF resulting in increased *in vivo* CD64 expression [15,16]. Moreover, G-CSF and INF γ joint effect may lead to activation-induced cell death (AICD) [7,17,18] and reduction in the adhesion capacity of the effector PMNs.

It appears, that therapeutic effect of anti-CD19/anti-CD64 BsAb on enhancing attachment of leukaemic cells in CLL patients is limited and its application should be based on the assessment of individual capacity of the patients' phagocytic cells.

Acknowledgement. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSF) [Grant № YS-18-042].

REFERENCES

1. Fabbri G, Dalla-Favera R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. // *Nat Rev Cancer*. 2016; 16(3):145–62.10.1038.
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. // *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:16096.10.1038.
3. Ghia P, Ferreri AM, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia. // *Crit Rev Oncol Hemato*. 2007;64:234–46.

4. Byrd J, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. // *New England Journal of Medicine*. 2014; 371, 213–223.
5. Byrd JC, Owen R, O'Brien SM, Brown JR, Hillmen P, et al. Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in hematologic malignancies. // *Blood*. 2017; 130, 4326–4326.
6. Tsertsvadze T, Mitskevich N, Ghirdaladze D, Porakishvili N. Correlation of the expression of CD32 and CD180 receptors on CLL cells and MEC1 Cell Line. // *Georgian Medical News*. 2015; 2(240): 56-59.
7. Tsertsvadze T, Mitskevich N, Ghirdaladze D, Porakishvili N. Aberrant expression of Fcγ receptors and toll like receptor CD180 on monocytes from patients with chronic lymphocytic leukaemia. // *Georgian Medical News*. 2015, 2(239): 35-38.
8. Zhang X, Yang Y, Fan D, Xiong D. The development of bispecific antibodies and their applications in tumor immune escape. // *Exp Hematol Oncol*. 2017; 6:12.
9. Gabunia Kh, Kardava L, Kulikova N, et al. Phagocytosis and the regulation of apoptosis in B-chronic lymphocytic leukaemia. // *Bulletin of the Georgian Academy of Sciences*. 2002; 166 (1), pp. 153-157.
10. Shimoji K, Yuasa S, Onizuka T, Hattori T, Tanaka T. G-CSF Promotes the Proliferation of Developing Cardiomyocytes In Vivo and in Derivation from ESCs and iPSCs. // *Cell Stem Cell*. 2010; 6(3): 227-237.
11. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived chemokines on the road to immunity. // *Semin Immunol*. 2016;28(2):119–28;
12. Tecchio C, Micheletti A, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression. // *Front Immunol*. 2014;5:508.
13. Reina M, Espel E. Role of LFA-1 and ICAM-1 in Cancer. *Cancers*. 2017; 9(11): 153.
14. Castellani S, D'Oria S, Diana A, Polizzi AM, Di Gioia S. G-CSF and GM-CSF Modify Neutrophil Functions at Concentrations found in Cystic Fibrosis. *Scientific Reports*. 2019; 9: 12937.
15. Höglund M, Håkansson L, Venge P. Effects of in vivo administration of G-CSF on neutrophil functions in healthy volunteers. // *Haematology*. 2009; 195-202.
16. Kawano M, Mabuchi S, Matsumoto Y, Sasano T, Takahashi R, et al. The significance of G-CSF expression and myeloid-derived suppressor cells in the chemoresistance of uterine cervical cancer. // *Scientific Reports*. 2015; 5:18217.
17. Miranda-García M, Däbritz J, Varga G, et al. PRE-S-FINAL-2332: Activation-induced cell death of human monocytes as a novel mechanism fine-tuning inflammation and autoimmunity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11(2): P322.
18. Tsertsvadze T, Bilanishvili A, Mitskevich N, Ghirdaladze D, Porakishvili N. Phagocytosis and expression of Fcγ-receptors and CD180 by Monocytes in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). // *Georgian Medical News*. 2017; (270):88-93.
19. Gabunia K, Gachechiladze N, Burjanadze L, Roschupkina T, Baloyan D, et al. Impaired phagocytic function of polymorphonuclear neutrophils in B chronic lymphocytic leukemia. // *Haematologica*. 2000; 85: 28-29.
20. Porakishvili N, Vispute K, Rajakaruna N, Andrew S, Kulikova N, Tsertsvadze T, et al. Re-wiring of sIgM-mediated signaling by CD180-toll-like receptor in CLL. // *Molecular Medicine*. 2015; 21:46-57.

SUMMARY

ATTACHMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA CELLS BY AUTOLOGOUS POLYMORPHONUCLEAR NEUTROPHILS MEDIATED BY BISPECIFIC ANTI-CD19/CD64 ANTIBODY

¹Tsertsvadze T., ¹Mitskevich N., ²Datikashvili-David I., ³Ghirdaladze D., ⁴Porakishvili N.

¹*Iv. Javakishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology;* ²*M. Zodelava Hematology Center, Tbilisi;* ³*Institute of Haematology and Blood Transfusiology, Tbilisi, Georgia;* ⁴*University of Westminster, London, UK*

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukaemia in the US and in Europe, including Georgia. CLL presents with clonal expansion and accumulation of CD5⁺CD19⁺CD23⁺ cells in peripheral lymphoid organs and tissues and in bone marrow. The disease remains incurable, albeit there are new molecular and immunotherapy methods currently available, which, in conjunction with chemotherapy, lead to the “precision therapy” approach. The majority of immunotherapies are based on the ability of therapeutic antibodies to mobilize anti-tumour potential of immune responses. Bispecific antibodies (BsAb) are also considered in the treatment of CLL, whereby phagocytic cells play a key effector role in the destruction of the target CLL cells. Anti-CD19/anti-CD64 BsAb binds to CD19 receptors on CLL cells and to CD64 receptors (FcγRI) on monocytes and activated polymorphonuclear neutrophils (PMNs), thus inducing phagocytosis of the leukaemic cells.

The aim of this study was to evaluate the ability of anti-CD19/CD64 BsAb to enhance adherence of CLL cells by PMNs, intact or activated with G-CSF and IFNγ cytokines. Membranes of the isolated CLL cells of 16 patients were stained with Red Fluor-

escent Linker and CLL cells were co-incubated with isolated autologous PMNs, intact or pre-stimulated with G-CSF and/or IFNγ for 4h or 24h. The PMN/CLL cell adhesion was analyzed with the FACScan flow cytometer by gating on PMNs with adhered RFL-stained CLL cells.

The results were heterogeneous. Our data demonstrate that anti-CD19/anti-CD64 BsAb has limited capacity to enhance leukaemic cell attachment by autologous PMNs. This could partially be explained by the remarkable intensity of spontaneous ability of PMNs to adhere to autologous CLL cells. Pre-treatment of PMNs from CLL patients with G-CSF and IFNγ, alone or jointly did not enhance the adhesion of the leukaemic cells. Moreover, G-CSF and IFNγ joint effect led to the reduction in the adhesion capacity of the effector PMNs.

It appears, that therapeutic effect of anti-CD19/anti-CD64 BsAb on enhancing attachment of leukaemic cells to PMNs in CLL patients is limited and its application should be based on the assessment of individual capacity of the patients' phagocytic cells.

Keywords: chronic lymphocytic leukaemia (CLL), PMN, Bispecific antibody (BsAb).

РЕЗЮМЕ

АДГЕЗИЯ КЛЕТОК ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИИ ПОЛИМОРФНОЯДЕРНЫМИ НЕЙТРОФИЛАМИ, ОПОСРЕДОВАННАЯ БИСПЕЦИФИЧЕСКИМИ АНТИ-CD19/АНТИ-CD64 АНТИТЕЛАМИ

¹Церцвадзе Т.Ш., ¹Мицкевич Н.Г.,
²Датикашвили-Давид И.Г., ³Гирдаладзе Д.М.,
^{1,4}Поракишвили Н.З.

¹Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, кафедра иммунологии и микробиологии; ²Гематологический центр им. М. Зоделава, Тбилиси; ³Институт гематологии и трансфузиологии, Тбилиси, Грузия; ⁴Вестминстерский университет, Лондон, Великобритания

Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) - наиболее распространенный тип лейкемии у взрослых в США и в Европе, включая Грузию. ХЛЛ представляет собой лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся накоплением моноклональных CD19⁺CD5⁺CD23⁺ лимфоцитов в периферических лимфоидных органах и тканях и костном мозге. Эта лейкемия остается неизлечимой, хотя в настоящее время разработан целый ряд новых молекулярных и иммунных методов терапии ХЛЛ, которые, совместно с химио-терапией, составляют т.н. «точную терапию». Большинство иммунотерапевтических подходов основано на способности терапевтических антител мобилизовать спектр иммунных ответов. При лечении ХЛЛ также рассматривается применение биспецифических антител (БАТ), при этом фагоцитарные клетки выполняют основную функцию эффектора в процессе разрушения клеток-мишеней ХЛЛ. Анти-CD19/анти-CD64 биспецифические антитела связываются с рецепторами CD19 на поверхности клеток ХЛЛ и с рецепторами CD64 (Fc-гамма-рецептор 1/FcγRI) на моноцитах и активированных полиморфноядерных нейтрофилах (ПМН), тем самым стимулируя фагоцитоз лейкемических клеток.

Целью данного исследования явилась оценка способности анти-CD19/CD64 биспецифических антител стимулировать адгезию ХЛЛ клеток нейтрофилами, интактными, либо активированными цитокинами G-CSF и IFNγ.

ХЛЛ клетки, выделенные из периферической крови 16 пациентов с ХЛЛ, меченые красным флюоресцирующим красителем, были ко-инкубированы с аутологичными ПМН, интактными или предварительно стимулированными цитокинами G-CSF и/или IFNγ в течение 4 или 24 часов. Степень адгезии ПМН/ХЛЛ проанализирована с помощью проточного цитометра FACScan (Becton Dickinson).

Полученные данные показывают, что анти-CD19/CD64 биспецифические антитела имеют ограниченную возможность усиления адгезии нейтрофилами лейкемических клеток, что, по всей вероятности, следует объяснить значительной спонтанной способностью ПМН присоединять аутологичные клетки ХЛЛ.

Предварительная обработка цитокинами G-CSF и IFNγ полиморфноядерных нейтрофилов, полученных от пациентов с ХЛЛ, как вместе, так и по отдельности, не усилила адгезию лейкемических клеток. Более того, совместное применение G-CSF и IFNγ привело к снижению адгезивной способности ПМН.

Терапевтическое влияние анти-CD19/CD64 биспецифических антител на усиление адгезии лейкемических клеток нейтрофилами у пациентов с ХЛЛ, по всей вероятности, ограничено и его применение должно основываться на оценке индивидуального статуса ПМН пациентов.

რეზიუმე

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემიის უჯრედების ადჰეზია აუტოლოგიური პოლიმორფულირთვიანი ნეიტროფილების მიერ გაშუალებული ბისპეციფიური anti-CD19/anti-CD64 ანტისხეულით

¹თ.შ.ცერცვაძე, ¹ნ.მიცკევიჩი, ²ი.დათიკაშვილი-დავიდ,
³დ.დირდალაძე, ⁴ნ.ფორაქიშვილი

¹ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, იმუნოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის კათედრა; ²მ. ზოდელავას ჰემატოლოგიის ცენტრი, თბილისი; ³ჰემატოლოგიისა და ტრანსფუზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო; ⁴ვესტმისტერის უნივერსიტეტი, ლონდონი, დიდი ბრიტანეთი

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია (ქლლ) - ლეიკემიის ყველაზე გავრცელებული ფორმა აშშ-სა და ევროპაში, საქართველოს ჩათვლით. ქლლ - ლიმფოპროლიფერაციული დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება მონოკლონური CD19⁺CD5⁺CD23⁺ ლიმფოციტების დაგროვებით პერიფერიულ ლიმფურ ორგანოებში, სისხლსა და ძვლის ტვინში. ქლლ განუკურნებელი დაავადებაა, თუმცა დღეისათვის შემოთავაზებულია მოლეკულური და იმუნოთერაპიის თანამედროვე მეთოდები, რომლებიც, ქიმიოთერაპიასთან ერთად, ცნობილია ე.წ. „ზუსტი თერაპიის“ სახელით. იმუნოთერაპიული მიდგომების უმეტესობა ეფუძნება თერაპიული ანტისხეულების უნარს მოახდინოს იმუნური პასუხების ფართო სპექტრის მობილიზება. ქლლ მკურნალობისთვის ასევე განიხილება ბისპეციფიური ანტისხეულები (ბსას), რომელთა თანაობისას ფაგოციტური უჯრედები მნიშვნელოვან ეფექტურ როლს ასრულებენ სამიზნე ქლლ უჯრედების განადგურებაში. ანტი-CD19/ანტი-CD64 ბსას უკავშირდება CD19 რეცეპტორს ქლლ უჯრედებზე და CD64 რეცეპტორებს (FcγRI) მონოციტებსა და გააქტიურებულ ნეიტროფილებზე, რითაც იწვევს ლეიკემიური უჯრედების ფაგოციტოზს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დაგვედგინა ანტი-CD64/ანტი-CD19 ბისპეციფიური ანტისხეულის უნარი გააძლიეროს ქლლ ლეიკემიური უჯრედების ადჰეზია G-CSF და IFNγ ციტოკინებით გააქტიურებული ან ინტაქტური პოლიმორფულირთვიანი ლეიკოციტების მიერ. 16 ავადმყოფის პერიფერული სასხლიდან გამოყოფილ ქლლ უჯრედებს ვლვადით წითელი ფლუორესცენტული საღებავით და ვაინკუბირებდით 4 ან 24 სთ განმავლობაში აუტოლოგიურ პოლიმორფულირთვიან ლეიკოციტებთან (პმნ), რომლებიც იყო ინტაქტური ან გასტიმულირებული G-CSF ან/და IFNγ-ით. პმნ/ქლლ უჯრედების ადჰეზიას ვსწავლობდით გამდინარე ციტომეტრის საშუალებით ნეიტროფილების ფანჯარაში.

მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ანტი-CD64/ანტი-CD19 ბისპეციფიურ ანტისხეულებს გააჩნიათ აუტოლოგიური პოლიმორფულირთვიანი ნეიტრო-

ფილების მიერ ლეიკემიური უჯრედების მიერთების ინდუქციის შეზღუდული უნარი, რაც ნაწილობრივ აიხსნება ნეიტროფილების სპონტანური უნარით დაიკავშირონ აუტოლოგიური ქლლ უჯრედები. ქლლ ნეიტროფილების წინასწარმა დამუშავებამ G-CSF-ით ან/და IFN γ -ით არ აძლიერებდა ლეიკემიური უჯრედების ადჰეზიას. უფრო მეტიც, G-CSF და IFN γ ერთობლივმა ეფექტმა განაპირობა კმნ-ების ადჰეზიის

უნარის მნიშვნელოვანი დაქვეითება. როგორც ჩანს, ანტი-CD64/ანტი-CD19 ბისპეციფიური ანტი-სხეულების თერაპიული ეფექტი ქლლ ავადმყოფებში სისხლის ნეიტროფილების მიერ ლეიკემიური უჯრედების ადჰეზიის გაძლიერებაზე შეზღუდულია და მისი გამოყენება უნდა მიმდინარეობდეს პაციენტების ინდივიდუალური მგრძობელობის დადგენის საფუძველზე.

НАРУШЕНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Сорока Ю.В., Андрийчук И.Я., Лихацкий П.Г., Фира Л.С., Лисничук Н.Е.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Украина

Проблема злокачественного роста является одной из актуальных в медицине и биологии. Несмотря на успехи в изучении причин и особенностей онкозаболеваний, частота и смертность от них продолжает расти [2]. Искусственно индуцированные с помощью определенных канцерогенов опухоли у лабораторных животных создают возможность для исследования различных аспектов канцерогенеза, которые не могут быть эффективно изучены непосредственно на человеческом организме. Одной из них является диметилгидразиновая модель. Она является эффективным инструментом для исследования патогенетических особенностей развития канцерогенеза [20].

Одним из универсальных механизмов жизнедеятельности клеток и процессов, происходящих в межклеточном пространстве, является образование свободных радикалов (СР). Процессы свободнорадикального окисления (СРО) следует рассматривать как необходимое метаболическое звено в окислительном фосфорилировании, биосинтезе простагландинов и нуклеиновых кислот, в иммунных реакциях [5,6,9]. На сегодня учеными выявлена прямая связь между онкологическими заболеваниями и СРО. Процессы СРО, которые вышли из-под контроля антиоксидантной защиты, могут быть причиной стремительного развития канцерогенеза [8,10,11].

Известно, что СР образуются в результате перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот с регулированием физических свойств биологических мембран. С другой стороны, СРО является универсальным патофизиологическим феноменом при многих патологических состояниях, в частности при развитии опухолей [16].

Значительную роль в регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют ингибиторы свободнорадикальных реакций - антиоксиданты. Антиоксидантная система (АОС) обеспечивает адаптационную устойчивость организма в целом и регулирует реакции ПОЛ благодаря функционированию системы ферментативных и неферментативных механизмов контроля за содержанием активных форм кислорода, свободных радикалов и продуктов ПОЛ. Нарушения в этой системе приводят к развитию различных патологий, обусловленных окислением в липидах клеток полиненасыщенных жирных кислот активными формами кислорода [18,19].

Высокий уровень антиоксидантов в тканях опухоли способствует их пролиферативной активности. В условиях злокачественного роста опухоль интенсивно накапливает биоантиоксиданты из крови, обеспечивая тем самым условия для дальнейшей опухолевой прогрессии и роста. При этом ресурсы физиологической АОС истощаются, противоопухолевая реактивность организма снижается, что является предпосылкой для дальнейшего опухолевого роста [4,13,15].

В доступной для анализа научной литературе практически отсутствуют сведения об изменениях селезенки, как знакомого иммунокомпетентного органа, в динамике развития опухолевых процессов.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось изучение проантиоксидантного гомеостаза в ткани селезенки белых крыс в динамике экспериментально индуцированного канцерогенеза.

Материал и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 96 половозрелых беспородных белых крысах-самцах с массой тела $175,0 \pm 4,2$ г, которые содержались в стандартных условиях вивария. Все манипуляции с экспериментальными животными осуществляли с соблюдением положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей», а также согласно «Научно-практических рекомендаций по содержанию лабораторных животных и работы с ними» [12,14].

Подопытные животные разделены на следующие группы: контрольная – 12 особей; экспериментальная группа животных с смоделированным индуцированным канцерогенезом – 84 особи. Животных экспериментальной группы выводили из эксперимента через каждые 30 суток по 12 особей.

Индукцированный канцерогенез моделировали путем введения диметилгидразина дигидрохлорида (ДМГ) (Sigma-Aldrich Chemie, Япония серия D161802), предварительно разведенного физиологическим раствором натрия хлорида. Канцероген вводили подкожно в межлопаточную область тела животного в дозе 7,2 мг/кг (в расчете на действующее вещество) 1 раз в неделю в течение 30 недель [17].

Экспериментальное моделирование и забор селезенки для исследования осуществляли в одно время суток (10.00-12.00 ч) в специальном помещении при температуре воздуха 18-20°C.

В толстой кишке подопытных животных патогистологически подтверждено развитие аденокарциномы *in situ*.

Прооксидантно-антиоксидантный статус оценивали в гомогенате ткани селезенки по изменениям концентраций ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), диеновых и триеновых конъюгатов (ДК, ТК), оснований Шиффа (ОШ), окислительной модификации белков (ОМБ) [3]. Состояние ферментного звена АОС оценивали по активности каталазы (Kat), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), концентрации церулоплазмينا (ЦП) и восстановленного глутатиона (GSH) и исследовали согласно общепринятым методикам [3].

Для расчетов использовали компьютерную программу Microsoft Excel XP (USA). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с помощью программы Originpro 7.5. Различия между средними величинами считали достоверными при вероятности альтернативной гипотезы не менее, чем 0,95 [7].

Результаты и обсуждение. Исследованы основные звенья окислительно-восстановительного гомеостаза в условиях развития злокачественного процесса в толстой кишке, индуцированного введением ДМГ.

В условиях индуцированного онкогенеза в гомогенате ткани селезенки обнаружено статистически достоверное увеличение концентрации ДК в первый месяц введения ДМГ в 1,2 раза, на второй месяц – в 1,4 раза, на третий и четвертый месяцы – в 1,6 раза, пятый и шестой месяцы эксперимента – в 1,7 раза и на седьмой месяц развития онкопроцесса данный показатель достоверно увеличивался в 2,3 раза ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы (таблица 1).

Тенденция к увеличению наблюдалась при определении концентрации ТК в условиях индуцированного онкогенеза. Однако, концентрация ТК несколько больше увеличивалась в поздние сроки наблюдения (шестой и седьмой месяцы введения ДМГ – в 3,6 и 3,8 раза, соответственно).

Известно, что ДК и ТК образуются в количествах, на порядок превышающих МДА, и очень быстро распадаются. Распад ДК и ТК приводит к появлению токсических продуктов (МДА, ОШ, альдегидов, кетонов).

Из таблицы 1 явствует, что на протяжении всех сроков наблюдения концентрация ОШ в условиях индуцированного канцерогенеза достоверно возрастает в 1,1; 1,3; 1,5; 1,7; 1,8; 2,02 и 2,2 раза, соответственно ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе животных.

В литературе имеются сведения о том, что активные формы кислорода (АФК) обуславливают не только ПОЛ, но и вызывают окислительную модификацию белков (ОМБ). Рост опухоли сопровождается изменением показателей антиоксидантной активности и окислительного стресса, что отражается на состоянии органов и тканей организма. Увеличение интенсивности воздействия АФК вызывает усиление процессов окисления биологических молекул и может приводить к повреждению клеток и тканей. Белки плазмы крови, подвергающиеся окислительной деструкции, имеют длительный период распада в сравнении с продуктами перекисного окисления липидов, что делает их перспективным маркером интенсивности СРО. Процессы окисления белков и липидов при различных типах поражения могут иметь свои особенности. Следует отметить, что их характер и выраженность при данной патологии практически не изучены.

В отличие от продуктов ПОЛ, карбонильные производные белков плазмы крови намного стабильнее, более специфические, что делает их удобным маркером интенсивности окислительного стресса и открывает возможность использования в диагностике и прогнозировании развития патологии. Исходя из этого, представляет интерес исследование ОМБ у здоровых крыс и крыс с смоделированным онкологическим процессом.

Результаты проведенных исследований показали, что интенсивность ОМБ у белых крыс, которым вводили ДМГ в течении семи месяцев, достоверно увеличивается на всех сроках наблюдения. Содержание ОМБ₃₇₀, включающих в себя альдегидо- и кетонпроизводные нейтрального характера, превышало аналогичный показатель контрольных животных в 1,2 раза (I месяц), в 1,6 раза (II месяц), в 1,7 раза (III месяц), в 1,9 раза (IV месяц), в 2,1 раза (V месяц), в 2,5 раза (VI месяц), в 2,8 раза (VII месяц) (таблица 2). Содержание производных основного характера ОМБ₄₃₀ также пре-

Таблица 1. Динамика изменений окислительных процессов в ткани селезенки белых крыс в условиях смоделированного канцерогенеза ($M \pm m$; $n = 12$)

Группы животных		Показатель		
		ДК, у.ед/г	ТК, у.ед/г	ОШ, у.ед/г
контроль		0,91±0,01	0,85±0,01	1,091±0,003
Сроки введения ДМГ	1 месяц	1,05±0,01**	1,05±0,02**	1,195±0,001***
	2 месяц	1,31±0,02***	1,11±0,01***	1,406±0,007***
	3 месяц	1,43±0,01***	1,13±0,01***	1,656±0,007***
	4 месяц	1,43±0,01***	1,21±0,01***	1,855±0,01***
	5 месяц	1,51±0,01***	2,01±0,01***	1,856±0,011***
	6 месяц	1,53±0,01***	3,07±0,01***	2,209±0,015***
	7 месяц	2,08±0,01***	3,21±0,03***	2,376±0,014***

примечание: * - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,05$); ** - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,01$); *** - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,001$)

вышало соответствующий показатель контрольной группы животных на протяжении всех сроков эксперимента. Особенно выраженным было увеличение содержания ОМБ₄₃₀ основного характера на V (в 1,8 раза), VI (в 1,9 раза) и VII (в 2,0 раза) месяцы моделирования канцерогенеза.

Конечным продуктом ПОЛ являются ТБК-активные продукты, которые способны образовывать полимерные молекулы с белками и фосфолипидами, что приводит к снижению проницаемости мембран, активности мембранных ферментов и скорости обмена фосфолипидов [4].

В условиях экспериментального канцерогенеза наблюдалось увеличение содержания ТБК-активных продуктов в гомогенате ткани селезенки в динамике эксперимента в 2,0; 2,4; 2,9; 3,6; 3,9; 4,0 и 4,6 раза ($p < 0,001$), соответственно, в сравнении с данным показателем в группе контрольных животных (таблица 2).

Полученные данные указывают, что, с одной стороны, происходит повышение чувствительности белков к окислительной модификации в процессе развития онкопроцесса, с

другой – на снижение скорости их деградации путем протеолиза, что может быть следствием изменения структурной организации белковых молекул, нарушением соотношения металлов с переменной валентностью, а также результатом снижения активности компонентов первого звена антиоксидантной системы организма.

Селезенка является прионреплицирующим органом и оказывает значительную супероксиддисмутазную активность (в 14 раз выше, чем в цельной крови), поскольку прионы способны обеспечивать высокую активность СОД. Накопление H₂O₂ может привести к инактивации СОД.

Экспериментально установлено, что при развитии аденокарциномы толстой кишки активность СОД в ткани селезенки достоверно возрастает в первые месяцы введения ДМГ, тогда как, начиная с V месяца наблюдения, этот показатель снижается. Самая низкая активность СОД наблюдалась на VII месяц введения ДМГ (0,28±0,01) у.ед/мг и была ниже в 2,9 раза ($p < 0,001$) от контрольного показателя, который составлял 0,82±0,2 у.ед/мг (таблица 3).

Таблица 2. Содержание альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального (ОМБ₃₇₀) и основного (ОМБ₄₃₀) характера в ткани селезенки белых крыс с индуцированным канцерогенезом ($M \pm m$; $n=12$)

Группы животных		Показатель		
		ТБК-активные продукты, мкмоль/кг	ОМБ ₃₇₀ , ммоль/г	ОМБ ₄₃₀ , ммоль/г
контроль		2,56±0,04	0,48±0,01	0,66±0,02
Сроки введения ДМГ	1 месяц	5,17±0,06 ***	0,61±0,02***	0,82±0,03***
	2 месяц	6,15±0,07***	0,76±0,02***	0,89±0,03***
	3 месяц	7,37±0,02***	0,81±0,04***	0,96±0,04***
	4 месяц	9,18±0,03***	0,92±0,04***	1,14±0,06***
	5 месяц	9,90±0,03***	0,98±0,03***	1,22±0,06***
	6 месяц	10,35±0,05***	1,18±0,04***	1,28±0,08***
	7 месяц	11,89±0,04***	1,32±0,05***	1,33±0,07***

примечание: * - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,05$); ** - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,01$); *** - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,001$)

Таблица 3. Динамика активности ферментов антиоксидантной системы в ткани селезенки белых крыс в условиях смоделированного канцерогенеза ($M \pm m$; $n=12$)

Группы животных		Показатель		
		Кат, мкат/кг	СОД, у.ед/мг	Церулоплазмин, мг/л
контроль		1,341±0,008	0,82±0,02	3,36±0,06
Сроки введения ДМГ	1 месяц	0,405±0,012***	1,33±0,02***	2,29±0,03***
	2 месяц	0,413±0,007***	1,57±0,02***	1,53±0,03***
	3 месяц	0,409±0,008***	1,69±0,04***	3,63±0,06*
	4 месяц	0,361±0,005***	2,73±0,04***	4,14±0,05***
	5 месяц	0,286±0,005***	0,79±0,01	4,96±0,06***
	6 месяц	0,210±0,008***	0,74±0,01*	9,55±0,09***
	7 месяц	0,181±0,004***	0,28±0,01***	10,57±0,10***

примечание: * - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,05$); ** - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,01$); *** - достоверные изменения между показателями животных контрольной группы и животных, которым вводился диметилгидразин ($p \leq 0,001$)

Как известно, каталаза (Кат) - это гемопротенин, который катализирует реакцию разложения H_2O_2 на воду и молекулярный кислород. Биологическая роль этого фермента заключается в деградации H_2O_2 , что образуется в клетках в результате дисмутации супероксида и обеспечения эффективной защиты клеточных структур от разрушения под действием гидроген пероксида [6].

При ДМГ-индуцированном канцерогенезе активность Кат в ткани селезенки статистически достоверно снижалась: на I месяц введения в 3,3 раза, на II месяц - в 3,2 раза, на III месяц - в 3,3 раза, на IV месяц - в 3,7 раза, на V месяц - в 4,7 раза, на VI месяц введения ДМГ - в 6,4 раза и на VII месяц моделирования онкопроцесса - в 7,4 раза ($p < 0,001$) в сравнении с аналогичным показателем в группе контрольных животных.

Церулоплазмин (ЦП) - белок, который синтезируется в печени и включает в себя практически всю медь плазмы крови (более 95%) и 3% меди организма. Он обладает высокой окислительной активностью. В плазме крови он контролирует высвобождение запасов железа, активирует окисление аскорбиновой кислоты, норадrenalина, серотонина и других соединений. ЦП является белком острой фазы, рост его уровня наблюдается у больных при различных злокачественных новообразованиях, его изменение показывает эффективность лечения - чем меньше становится уровень ЦП, тем успешнее была химиотерапия и лучевая терапия онкологического заболевания.

При ДМГ-индуцированном канцерогенезе концентрация ЦП в ткани селезенки достоверно увеличивается, начиная с III месяца наблюдения - на 8,1%, на IV месяц - на 23,2%, на V месяц - на 47,6%, на VI месяц введения ДМГ - на 184,2% и на VII месяц экспериментального моделирования - на 214,6 в сравнении с аналогичным показателем в группе контрольных животных ($p < 0,001$). Увеличение концентрации ЦП в последние месяцы наблюдения указывает на прогрессирование патологического процесса.

Исследование глутатионного звена АОС представляет интерес в связи с тем, что восстановленный глутатион (GSH) является основным компонентом, который быстро мобилизуется при повышении содержания пероксидов и восстанавливает их в реакции, сопровождающейся образованием окисленного глутатиона (GSSG), который является токсичным для клеток. Содержание GSH внутри клетки зависит от сбалансированности скорости таких противоположно направленных процессов, как синтез *de novo* с участием γ -глутамил-цистеинсинтетазы и вывода в внеклеточ-

ное пространство, и регенерация за счет восстановления GSSG и использования в нейтрализации H_2O_2 вторичных продуктов пероксидации [1].

В первые месяцы моделирования индуцированного канцерогенеза наблюдалось достоверное увеличение содержания GSH в ткани селезенки на 51,4% (I месяц), на 60,4% (II месяц), на 97,9% (III месяц). Начиная с 4 месяца наблюдения, содержание данного показателя достоверно снижалось и на V, VI и VII месяцах моделирования ДМГ-канцерогенеза на 57,6%, 50,7% и 47,2%, соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях) было ниже контрольного показателя (рис.).

Глутатионпероксидаза (ГП) - один из важнейших ферментов антиоксидантной системы организма, в клетках находится в цитозоле и митохондриях, катализирует расщепление H_2O_2 и гидроперекисей жирных кислот. В этом процессе принимает участие GSH, с которым фермент проявляет высокое сродство. Он восстанавливается с помощью глутатиона один из продуктов ПОЛ - гидроперекись липидов, что, в свою очередь, приводит к снижению их деструктивного влияния на биополимеры и клеточные мембраны организма и предупреждает инициацию вторичных реакций окисления липидов АФК [1].

Экспериментально установлено, что при развитии аденокарциномы толстого кишечника активность ГП в ткани селезенки достоверно увеличивается на I (на 14,6%) и IV (на 93,8%) месяцах введения ДМГ, а начиная с V месяца эксперимента снижается. Самая низкая активность ГП наблюдалась на VII месяце введения канцерогена и составила $(0,153 \pm 0,002)$ ммоль/(мин · кг), т.е. была ниже на 66,2% ($p < 0,001$) аналогичного показателя в контрольной группе животных.

Низкая активность ГП возможна лишь при условии снижения оптимального уровня внутриклеточного GSH, который выполняет роль не только субстрата реакций, но и фактора, необходимого для постоянного обновления разменных в каталитическом центре фермента селенольных групп, которые окисляются в реакции.

Активность глутатионредуктазы (ГР) - фермента, ответственного за пополнение внутриклеточного пула GSH, в ткани селезенки крыс с экспериментальным канцерогенезом в I месяц наблюдения достоверно увеличилась на 16,3% в сравнении с аналогичным контрольным показателем. Во все последующие сроки эксперимента наблюдалась тенденция к планомерному снижению данного показателя с наименьшей его активностью на 7 месяц смоделированного

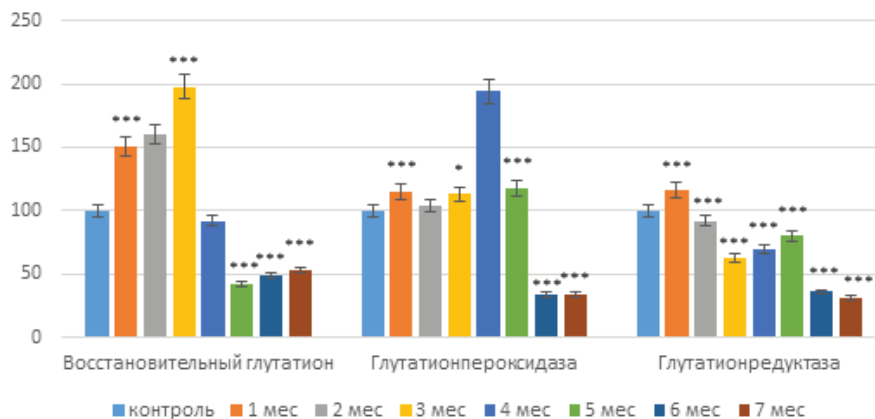


Рис. Показатели глутатионного звена антиоксидантной системы в ткани селезенки белых крыс в условиях смоделированного канцерогенеза, %

канцерогенеза (знизилась на 69,1%) в сравнении с активностью ГР в группе контрольных животных.

Известно, что активность ГР в клетке снижается при накоплении окисленной формы NADH. Каталитическая активность фермента зависит от регенерации NADPH, одного из продуктов дегидрогеназной реакции пентозофосфатного пути окисления глюкозы.

По нашему мнению, одной из причин декомпенсации системы глутатиона является интенсификация процессов его окисления и замедление восстановления при низкой активности глутатионредуктазы, а также угнетение активности ключевого антиоксидантного фермента – глутатионпероксидазы.

Выводы и перспективы дальнейшего исследования. В условиях химически индуцированного канцерогенеза установлено нарушение окислительно-восстановительного равновесия за счет накопления продуктов липопероксидации, снижения активностей антиоксидантных ферментов и антиоксидантных медиаторов неферментной природы.

В динамике эксперимента на фоне развития оксидативного стресса нарушается синтез глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к угнетению функциональной активности глутатионзависимого звена антиоксидантной системы.

Благодарность. Исследования выполнены при поддержке Министерства здравоохранения Украины в рамках научно-исследовательской работы «Иммуногенетика злокачественного роста: влияние экспрессии гена Bcl-2 на состояние противоопухолевого иммунитета и в условиях корригирующего влияния наноматериалов». № государственной регистрации 0119U002307.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демків І.Я. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи в селезінці білих щурів в умовах індукованого канцерогенезу/ І.Я. Демків, Н.С. Лісничук, Ю.В. Сорока, О.В. Чихира // Біологія тварин. – 2016. – Т.18, № 4. – С. 133-134.
2. Канцер-реєстр України. Режим доступу: www.health.gov.ua.
3. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : Довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.; За ред. В. В. Влізла. — Львів: Сполом, 2012. — 764 с.
4. Лісничук Н. Перебіг окисно-відновних процесів у селезінці білих щурів в умовах індукованого канцерогенезу/Н. Лісничук, І. Демків, Ю. Сорока, І. Сорока, О. Чихира// Вісник Львівського університету. Серія біологічна – 2016. – Т. 73. – С. 368-369
5. Лісничук Н.С. Розвиток оксидативного стресу у тканині селезінки за умов експериментального канцерогенезу / Н.С. Лісничук, І.Я. Андрійчук, Ю.В. Сорока // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. - 2017. - № 3. – С. 319-321.
6. Резніков О. Г. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О. Г. Резніков, О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, М.О. Полумбрик // Вісник Національної академії наук України. - 2014. - № 10. - С. 17-29.
7. Статистичні методи обробки результатів медико-біологічних досліджень : методичні вказівки / упоряд.: Т. В. Левченко, С. Б. Радзішевська. – Харків : ХНМУ, 2016. – 39 с.
8. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement? / J. Zińczuk, M. Maciejczyk, K. Zaręba, et al. // Biomolecules. – 2019. - № 9(10). – P. 63-71.

9. Carini F. Colorectal carcinogenesis: role of oxidative stress and antioxidants / F. Carini, M. Mazzola, F. Rappa // *Anticancer Res.* – 2017. - № 9. – P. 4759-4766.

10. Datta A. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells / A. Datta, S. Mishra, K. Manna // *ACS Omega.* - 2020. - № 26; T. 5(17). – P. 9714-9723.

11. Demkiv I.Ya. Oxidation-reduction equilibrium in the spleen of white rats under conditions of induced carcinogenesis / I.Ya. Demkiv, N. Ye. Lisnychuk, Yu. V. Soroka, O.V. Chikhira // *Medical and clinical chemistry.* – 2016. - № 8 (3). – P. 38-42.

12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.

13. Experimental evaluation of the effectiveness of resveratrol as an antioxidant in colon cancer prevention / O. Rytsyk, Y. Soroka, I. Shepet, Z. Vivchar, I. Andriichuk et al. // *Natural Product Communications.* – 2020. № 6, V. 15.–P. 1-10.

14. Gross D. Ethics in animal-based research / D. Gross, R. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 55 (1–2). – P. 43–57.

15. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia / N.Ye. Lisnychuk, I.Ya. Andriichuk, Yu.V. Soroka, M.Ya. Stravska, S.I. Yavorska // *World of Medicine and Biology.* - 2018. - № 2. - 137-140.

16. Lavryshyn Yu.Yu. The biological significance of the system of antioxidant protection of the animal body / Yu.Yu. Lavryshyn, I.S. Varholiyak, Martyschuk et al. // *Scientific Bulletin of S.Z. Izhitsky.* – 2016. – №18, V. 2; (66). – P. 100-111.

17. Soroka Y. Sorption correction of nephron sub-microscopic changes caused by neoplastic chronic intoxication with the application of cytostatic therapy / Y. Soroka, N. Lisnychuk, I. Demkiv // *Georgian Med News.* – 2017. – V. 262. – P. 20–24.

18. Sreevalsan S. Reactive oxygen species and colorectal cancer / S. Sreevalsan, S. Safe // *Curr Colorectal Cancer Rep.* – 2013. - № 9. – P. 350–357.

19. The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer / W.L. Stone, K. Krishnan, S.E. Campbell, V.E. Palau // *World J Gastrointest Oncol.* – 2014. – № 6(3). – P. 55-66.

20. Histological changes in spleen under conditions of toxic carcinogenesis. / N. Lisnychuk, Yu. Soroka, I. Andriichuk, Z. Nebesna, K. Volkov // *Georgian Med News.* – 2018. – V.280-281. – P. 160–164.

SUMMARY

VIOLATION OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE SPLEEN TISSUE UNDER EXPERIMENTAL CARCINOGENESIS

Soroka Y., Andriichuk I., Lykhatskyi P., Fira L., Lisnychuk N.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ukraine

This study was devoted to the investigation of antioxidant homeostasis in spleen tissue of white rats in the dynamics of development of colon adenocarcinoma induced by the introduction of *sym*-dimethylhydrazine (DMH).

The effectiveness of the antioxidant barrier (Cu,Zn-superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, reduced glutathione) and oxidative damage products (TBARS, advanced oxidation protein products, diene and triene conjugates, Schiff bases) were measured in the homogenate of spleen tissue.

A violation of the redox balance due to the accumulation of lipid peroxidation products, a decrease in the activity of antioxidant enzymes and antioxidant mediators of non-enzymatic nature was established. The development of oxidative stress leads to disruption of the synthesis of glutathione peroxidase and glutathione reductase in the endoplasmic reticulum, i.e., to inhibition of the functional activity of the glutathione-dependent unit of the antioxidant system.

DMH-induced carcinogenesis is associated with enzymatic/non-enzymatic redox imbalance as well as increased oxidative damage to proteins and lipids. Evaluation of redox biomarkers can be potential diagnostic indicator of colon adenocarcinoma advancement.

Keywords: antioxidant homeostasis, spleen tissue, colon adenocarcinoma, carcinogenesis.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЕ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ТКАНИ СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Сорока Ю.В., Андрийчук И.Я., Лихацкий П.Г.,
Фири Л.С., Лисничук Н.Е.

*Тернопольский национальный медицинский университет
им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Украина*

В эксперименте исследованы изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса в селезенке белых крыс в условиях аденокарциномы толстой кишки, индуцированной введением 1,1-диметилгидразина дигидрохлорида (ДМГ) в динамике ее развития. В гомогенате ткани исследуемого органа оценивали эффективность функционирования антиоксидантного барьера (Cu, Zn-супероксиддисмутаза, каталаза, восстановленный глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) и активность синтеза продуктов окислительного повреждения (ТБК-активные продукты, диеновые и триеновые конъюгаты, основания Шиффа).

Установлено нарушение окислительно-восстановительного баланса из-за накопления продуктов свободно-радикального окисления, снижения активности антиоксидантных ферментов и антиоксидантных медиаторов неферментативной природы. Развитие окислительного стресса приводит к нарушению синтеза глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эндоплазматическом ретикулуме, т.е. к подавлению функциональной активности глутатионзависимого звена антиоксидантной системы.

Индукцированный канцерогенез сопряжен с нарастанием проявлений окислительного стресса на фоне наруше-

ния про- и антиоксидантного равновесия, а также с повышенным окислительным повреждением компонентов биомембран. Оценка окислительно-восстановительных биомаркеров может быть потенциальным диагностическим индикатором развития неопластического процесса на ранних сроках канцерогенеза.

რეზიუმე

პროოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური ბალანსის დარღვევა ელენთის ქსოვილში ექსპერიმენტული კანცეროგენეზის პირობებში

ი.სოროკა, ი.ანდრიიჩუკი, პ.ლიხაჯკი, ლ.ფირა,
ნ.ლისნიჩუკი

ტერნოპილის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ექსპერიმენტულად გამოკვლეულია პროოქსიდაციურ-ანტიოქსიდაციური სტატუსი თეთრი თავგების ელენთის ქსოვილში 1,1-დიმეთილჰიდრაზინ-დიჰიდროქლორიდის (დმგ) შეყვანით ინდუცირებული მსხვილი ნაწლავის ადენოკარცინომის განვითარების დინამიკაში. შესასწავლი ორგანოს ქსოვილის ჰომოგენატში შეფასებულია ანტიოქსიდაციური ბარიერის ფუნქციონირების ეფექტურობა (Cu, Zn-სუპეროქსიდისმუტაზა, კატალაზა, აღდგენილი გლუტათიონი, გლუტათიონპეროქსიდაზა, გლუტათიონრედუქტაზა) და ჟანგვით დაზიანების პროდუქტების სინთეზის აქტივობა (დიენური და ტრიენური კონიუგატები, შიფის ფუძეები).

დადგენილია ჟანგვა-აღდგენითი ბალანსის დარღვევა თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროდუქტების დაგროვების, ანტიოქსიდაციური ფერმენტების და არაფერმენტული ბუნების ანტიოქსიდაციური მედიატორების აქტივობის შემცირების გამო. ჟანგვითი სტრესის განვითარება იწვევს გლუტათიონპეროქსიდაზას და გლუტათიონრედუქტაზას სინთეზის დარღვევას ენდოპლაზმურ რეტიკულუმში, ანუ ანტიოქსიდაციური სისტემის გლუტათიონდამოკიდებული რგოლის ფუნქციური აქტივობის დათრგუნვას.

ინდუცირებული კანცეროგენეზი შეუღლებულია ჟანგვითი სტრესის გამოვლინებების ზრდასთან პრო- და ანტიოქსიდაციური წონასწორობის დარღვევის, ასევე, ბიომემბრანების კომპონენტების ჟანგვითი დაზიანების ზრდის ფონზე. ჟანგვა-აღდგენითი ბიომარკერების შეფასება შესაძლოა წარმოადგენდეს ნეოპლაზიური პროცესის განვითარების პოტენციურ სადიაგნოსტიკო ინდიკატორს კანცეროგენეზის ადრულ ვადაზე.

REVIVAL OF MICROBIAL THERAPEUTICS, WITH EMPHASIS ON PROBIOTIC LACTOBACILLUS (REVIEW)

^{1,2}Kakabadze E., ^{2,3}Grzelishvili N., ¹Sanikidze L., ^{1,2}Makalatia Kh., ³Chanishvili N.

¹Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Science; ²George Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology; ³Iliia State University, School of Natural Sciences and Engineering, Tbilisi, Georgia

Development of probiotic concept

The idea to prevent and treat infections by the means of living microorganisms goes back to early 20th century. Health benefits of lactic acid bacteria (LAB) were first described by Elie Metchnikoff in the monograph of 1907 “The prolongation of life” [35]. He implicated that regular intake of LAB rich products, could normalise bowel health and enhance longevity [25]. The term probiotics itself was originally introduced by Werner Kollath in 1953, where he described probiotics as an inorganic and organic supplement necessary to reinstate healthy state of patients suffering from malnutrition [17]. Today the term probiotics is exclusively linked to the health beneficial bacteria [1].

During the twentieth century, members of the *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* genera and their derivatives were extensively marketed as health promoting agents, often with irrelevant or false claims, leading to misunderstanding and confusion in the interpretation of probiotics and guidelines for their proper use [39]. Only in the year 2001 a clear definition of the probiotics was introduced by World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations (WHO/FAO) as “Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host” [19]. In the light of the rapid progress of the latest scientific and clinical developments of the field, the WHO/FAO guidelines were revised by The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) in 2016. Recommendations concerning delivery of live, well-defined strains, with a suitable viable count and with a reasonable expectation of deliverable benefits to the host were made and the guideline was reinforced as relevant [18].

Today, the microbial composition of probiotic products ranges from a single strain to multi-strain or species compositions, while most of the strains used are members of *Lactobacillus* genera [19]. Information acquired to date shows that *Lactobacilli* have a long history of use as health beneficial microorganisms without established risk to humans and this remains to be the best proof of their safety [30].

As a future perspective, a personalized microbial therapy with selected autoprobiotic strains, where the recipient is the donor of his/her own microbial library is gaining more relevance [47]. Anticipated microbiome applications are new types of preparation such as Next-Generation Probiotics (NGPs) and Live Bio-Therapeutic Products (LBPs) [36]. NGPs and LBPs are experimental types of probiotics, most often constituted of different genera of commensal and indigenous bacteria, such as *Bacteroides* and are targeted towards cancer, intestinal inflammation and heart disease therapy [10,15,16,48,49].

Re-evaluation of Dysbiosis

The rapid development of high-throughput sequencing and metagenomics opened a new window in the research of microbial ecosystems. This led to rethinking of the traditional dichotomic understanding of human bacteriology and its role in maintaining immunological and metabolic balance [51]. According to the latest studies, the ratio between human somatic cells and microbial cells inhabiting external and internal surfaces, including intestinal, urogenital and respiratory tracts, is approximated to be 1:1 [45], while the „Human Microbiome Project“ esti-

mates more than eight million unique genes associated with the various microbiomes in the human body [29]. Its functions and overall role of the microbiome in human livelihood is not yet fully understood. Conformably not only the treatment, but also the understanding of this huge and fragile ecosystem is a challenge for modern medicine.

Deregulation of the normal homeostasis of microbiota i.e. dysbiosis is one of the prevalent cause that leads to an unhealthy state of human microbial ecosystems [3]. Any change to the composition of resident commensal communities relative to the communities found in healthy individuals is defined as dysbiosis [37]. But this type of definition arises questions about interpretation of the “normal” state and composition of the microbial community. Studies on this topic suggest that human microbiota are highly variable, therefore only general trends can be suggested based on typical species abundances in certain groups when sufficient data is available. For example, the diagnosis of vaginal dysbiosis is routinely performed by evaluating the pH and the presences of *Lactobacillus spp.* While the study performed by Serrano M. G. et al. [9] concerning the biodiversity of vaginal microbiota in healthy women revealed that *Lactobacillus (L.) iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, or *L. jensenii* are dominant species in groups of European and Asian ancestry, whereas higher proportions of strictly anaerobic organisms and lower proportions of LAB and corresponding higher pH values were found in healthy women of African and Hispanic ancestry [9] [38]. This example shows that the differences between groups and individuals should be taken into account in risk assessment and diagnosis of dysbiosis.

The gut microbiota is considered as primary example of the complexity of the issue. First of all, the intestinal biodiversity and the span of functions of commensal bacteria are yet hardly comprehensible. Second, as an open ecosystem, the ecological community of the gut is dynamic. The development and fluctuation of this biota is affected by a number of factors, including, birth and infant feeding, environment, diet, medication intake, co-morbid conditions, stage of lifecycle and exposure to stress [4]. With the best estimates, the dominant phyla across the gut, were assigned to *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* and *Archaea* [12]. Such a huge span of commensal variety makes it very tricky to estimate the “normal” composition of the gut biota. At the same time the relationship between gut dysbiosis and chronic health conditions, such as inflammatory bowel disease, metabolic syndrome, cardiovascular disease, obesity and cancer were observed [3]. Furthermore, the link between abnormal conditions in the gut and predisposal to neurodevelopmental disorders, such as Alzheimer’s disease, Autism Spectrum Disorders (ASD) and Parkinson’s disease were established, underlining the immanent role of gut microbiota in healthy function of the gut-brain axis [21]. Considering these issues, treatment of gut dysbiosis requires reinstatement of natural eubiosis, with minimal disruption to the body’s often unknown natural ecosystem.

Microbiome therapeutics

Today, the common reasons for dysbiosis is use of antibiotic therapy [31]. Antibiotics, the most prominent means for treatment of bacterial infections, have non-specific and general

effects. Therefore, while eliminating pathogens, they considerably damage the native microbiome, that often leads to acute or chronic antibiotic associated dysbiosis [24]. Furthermore, the recent antibiotic resistance crises leads to abate of antibiotic options and emergence of resistant infectious diseases. Therefore, non-antibiotic based methods for elimination of multi-drug resistant (MDR) pathogens and reinforcement of practises for natural restoration of eubiosis are prioritized [7]. Along with probiotics alternative means for treatment and prophylactics, microbiome therapeutics are emerging, such as microbiota transfer therapy (MTT), prebiotics, phage therapy and their combined applications with probiotic *Lactobacillus*.

In recent years MTT or Ecotherapeutics took a form of faecal transplantation, which is a medical procedure based on the replacement of the dysfunctional intestinal ecosystem with a healthy faecal microbiota of a donor [14]. This method was strongly associated with the risks of transmission of opportunistic pathogenic bacteria from donor to the patient. Unfortunately, in June 2019 two immunocompromised adults who received investigational fecal transplantations for treatment of *Clostridium difficile* infections developed invasive infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. One of the individuals died. This case obliged authorities to enforce testing of donor stool and exclusion of samples that tests positive for multi-drug resistant organisms, as well as exclusion of recipient individuals at higher risk of colonization with opportunistic pathogens [13]. This unfortunate case showed the necessity of safety assessment of microbiomes of the natural complexes of microorganisms before applying NGPSs, LBPs and MTT.

Prebiotics – “a substrate that is selectively utilized by host microorganisms conferring a health benefit” [11] currently include carbohydrate-based, polyphenols and polyunsaturated fatty acid substances, for which the beneficial health effects are documented. For example fructooligosaccharides are commonly used in combination with probiotic LAB to support their viability. To this point, the health benefits of prebiotics mainly refer to the gastrointestinal tract, such as immune stimulation and inhibition of pathogens [30].

Phage therapy utilizes viruses of bacteria called lytic bacteriophages (phages). This type of viruses specifically kill only a target bacterium, without damaging human somatic cells or disturbing surrounding microbiota. Phages are proven to be effective against multi-drug resistant bacterial cells as well [34]. The potential of bacteriophages to selectively reduce target organisms without global disruption of the gut community has been demonstrated in a double-blinded, placebo-controlled crossover trial [8]. Therefore, therapeutic use of phages have greater potential for treatment of infectious disease and dysbiosis [33]. Even more, recent trends suggests usage of bacteriophages as prebiotics to promote the growth of beneficial bacteria (symbionts and probiotic) by decreasing harmful bacterial populations and releasing nutrients into the environment [5,36]. For example *Escherichia coli* specific phages (LH01 - Myoviridae; LL5 - Siphoviridae; T4D - Myoviridae; LL12 – Myoviridae) are marketed as prebiotics and available in combinations with *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. paracasei*, *L. casei*, as pre-probiotic blends. This products are sold as health supplements under the brand names: Florassist GI, bVital, Probiophage DF60, Prephage Probiotic, EcoPhage and FloraPhage in the United States. Considering that, the host’s virome may be an important factor that determines the efficacy of some probiotic formulations, development of phage-probiotic complexes can be the novel approach in promoting healthy microbiotas.

Mechanisms of action

Probiotic LAB can be of human, animal or plant origins and can be utilized in a variety of different forms. However, it is the specificity of the action and not the source of the microorganism that matters. It is estimated that a majority of health benefits of probiotics are the result of interactions with the host biome and the creation of favourable microbiota, via promoting native microbial homeostasis, rather than replacing its composition [43]. This is the main advantage of probiotic *Lactobacillus* when applied for reinstatement of microbiota without known “normal” microbial composition.

The translation of probiotic mechanisms depends on the environmental context to which the

LAB strains are exposed during application [26]. Even more so, they may have distance effects by transfer of the organisms away from the initial administration site or by producing molecules that are adsorbed and transferred through the host organism. Considering this ambiguities, the underlying mechanisms of action can be principally divided in the following groups:

- *Microbiota targeted mechanisms*, where probiotic effects are achieved through broad antimicrobial activity and modulation of composition of the indigenous microbiota [32].
 - *Interaction with the epithelial barrier*, including epithelial permeability decrease, through promoting tight junction functionality and enhance cell proliferation [22].
 - *Immune system modulation*, via interaction with innate and adaptive immunity, mainly through monocytes, macrophage, M-cells in the gut mucosa and dendritic cells [27].
 - *Modulation of systemic metabolic responses*, can be induced by bile salt hydrolase activity, impacting on leptin and endocrine modulation [2].
 - *Signalling via the central nervous system*, with direct and indirect mechanisms, such as tryptophan-derived products, g-amino-butyric acid or oxytocin production [20].
- Probiotics are selected based on the traits, that enables activation of their mechanisms of action. In nature the frequency of the traits carried by the *Lactobacillus* vary significantly.

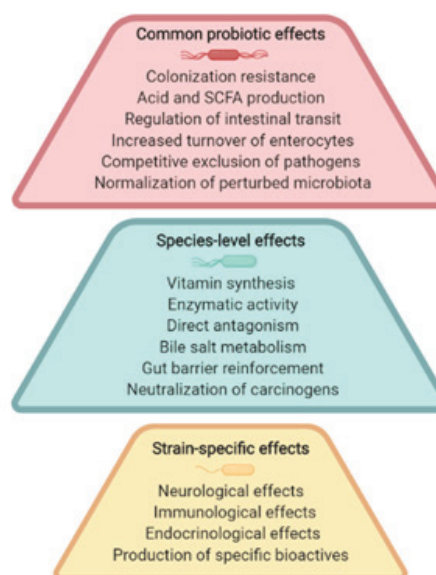


Fig. 1. Different shared and specific effects among probiotics related to their health beneficial and therapeutic action. Classification is based on ISAAP consensus statement [18].

Abbreviation: SCFA - short-chain fatty acid. Illustration created with BioRender

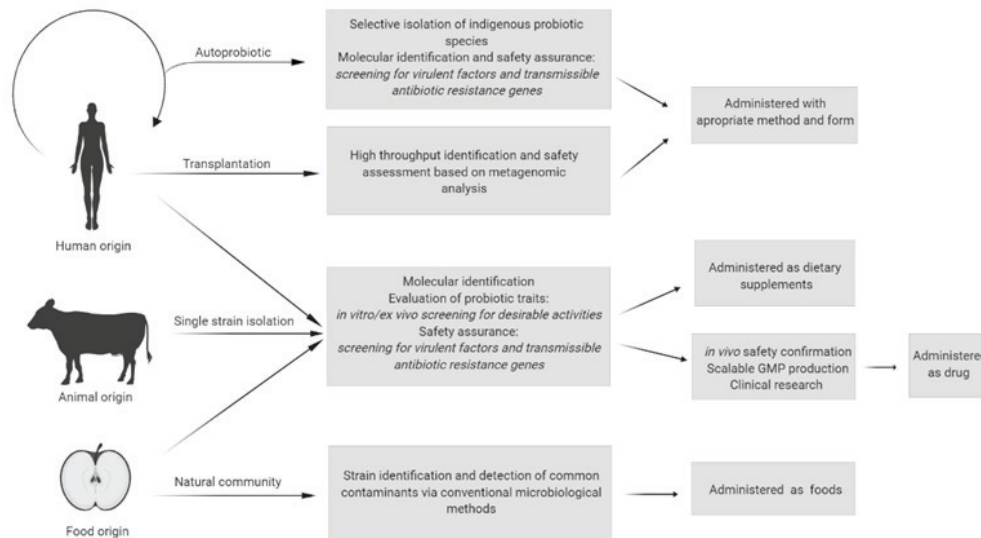


Fig. 2. Graphical representation of probiotic pipelines and requirements for their development according to administration forms. Illustration created with BioRender

According to ISAAP consensus statement some traits might be widespread among genera, thus are quite common among most LAB e. g. rapid colonisation and competitive exclusion of pathogens. While others traits can be observed only on species level, thus are less abundant, for example, bile salt metabolism or vitamin synthesis. Production of specific bioactive substances, such as Nisin, are usually strain-specific, thus harder to discover. Figure 1. shows a schematic representation of common species and strain specific effects related to health beneficial and therapeutic actions of probiotics.

As oral administration is the most prevalent delivery method for a majority of available probiotics [23,41] in addition to health beneficial characteristics, strains are required to have high survival rate and viability in gastro intestinal track (GIT) [6]. For example, the best documented probiotic microorganism *L. rhamnosus* strain GG (Gorbache-Goldin) has characteristics allowing its survival in the GIT, such as, high tolerance to low pH, resistant to bile and adhesion promoting pili, therefore is widely used in prophylactics and treatment of antibiotic associated diarrhoeas in adults and children via oral administration [46].

Regulatory requirements

In human applications the regulatory aspect of probiotics is complex. Initially, strains have to be selected on the basis of the Bradford Hill criteria [44], while the intended use of a probiotic product will determine its regulatory categorization. Probiotic strains can be delivered as food, dietary supplements or drugs [18]. The evidentiary burdens for safety assessments, medical tests, premarket and postmarket clearance requirements and types of admissible claims differ for each of these products. Furthermore different countries have particular sets of regulation for each type of preparation.

In Georgia probiotics can be assigned to the Pharmacotherapeutic groups of Anti-inflammatory and antiarrheal microorganisms or agents, and along with bacteriophage preparations are mostly marketed as generic and re-produced pharmaceuticals [53].

In the member countries of the Eurasian Economic Union (EAEU), probiotics, as well as bacteriophages, fall into the category of immunobiological medical products (medicinal products of biological origin meant for immunological diagnostics, prophylaxis and treatment of diseases). Authorised production

strains such as *L. acidophilus* K3III24, *L. plantarum* 8P-A3 and *L. fermentum* 90T-C4 are deposited in official collections and can be produced as therapeutic products, in the form of pills, oral and vaginal capsules, suppositories and lubricants [42].

Western pharmaceutical pipelines and legislation is optimised for manufacturing of defined chemicals, for which pathways of action and safety are defined in details. This leaves a limited space for biological pharmaceutical agents (bacteria, fungi, phage) of which batches are not entirely reproducible, and which effects derive from interactions with host ecosystems. Thus, the estimation of claimed effects, production methods and measurement of associated risks and benefits hardly fit in the conventional pathways. This circumstance has negative effects on probiotic legislation. Therefore, probiotic LAB are mostly marketed as dietary supplements or foods. In the United States, more than 20 strains of *Lactobacillus*, such as *L. acidophilus* NCFM, *L. rhamnosus* GG, *L. curvatus* DSM 18775, *L. plantarum* Lp-115 etc. have been accepted and are pending for the Generally Regarded as Safe (GRAS) status by the Food and Drug Administration (FDA) and can be used as foods additives [50]. Similar approach is practised in Japan, where 13 LAB strains, such as *L. acidophilus* CK60, CK92, *L. rhamnosus* GG, have been authorised as beneficial ingredients in Food for Specified Health Uses (FOSHU products). Interestingly, according to Health Canada in the Natural Health Products (NHP) category, non-strain specific probiotic claims can be made for *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* and *L. salivarius* species, when delivered in food at a level of 10^9 colony forming unit per serving.

In contrary, in the EU currently no health claims are approved for human applications with probiotics [52]. The European Food Safety Authority (EFSA) settled the probiotic claims as not sufficient and essentially banned the use of the word probiotic on labels [39]. Only several strains of *Lactobacillus* such as *L. plantarum* TENSIA® (DSM 21380) have been granted Qualified Presumption of Safety (QPS) by EFSA and are authorized as sources of food and feed additives, food enzymes and plant protection products [40].

In the case of drug development, discovery and authorisation of novel therapeutic *Lactobacillus* follows the con-

ventional drug pathway. The target application for potential probiotics can be as general as modulation of microbiome composition or function, or aiming toward particular disease through its influence on host specific pathways. As an initial step, a bank of relevant strains is screened for desirable activities *in vitro* or *ex vivo*. The next phase is safety assessment of the strains, which includes genome sequencing to screen for presumptive virulence factors, such as toxin and transmissible antibiotic-resistance genes. Following *in vivo* models are required to confirm the desired effects and safety in animal models. The pilot-scale production is defined in a manner that allows rapid Good Manufacturing Practice (GMP) scale-up. GMP standard are defined on national level and comply with the trading agreements between countries. Finally, a series of clinical research is implemented. In phase 1 often 30 to 100 human subjects are recruited to evaluate safety and dosage ranges of preparations. Phase 2 revolves around testing the drug on patients to assess efficacy and side effects. In phase 3 effectiveness and safety of therapeutic doses are established on large population, followed by post marketing surveillance [36]. Unfortunately, only in rare cases preparations from Microbiota Therapeutics domain can generate sufficient data for clearance and authorities as a drug.

As the production pathway and allowable claims for dietary supplements are more flexible and can be authorised based only on preclinical studies, most probiotic *Lactobacillus* are available as supplements and claim only general health promoting properties.

Conclusions. The idea to use living microorganisms for disease prevention and treatment was introduced more than 100 years ago, but yet the full potential and benefits of microbial therapeutics has not been entirely understood and studied. Meanwhile the recent development of high throughput sequencing and metagenomics opened a new window in the research of microbial ecosystems and lead to rethinking of traditional dichotomic understanding of human bacteriology and its role in maintaining human health. This newly obtained knowledge about human microbiota function and composition lead to a revival of microbial therapeutics and in particular probiotic LAB. As the majority of health benefits of probiotics *Lactobacillus* are the result of interactions with the host biome and the creation of favourable microbiota, rather than replacing its composition, the concept of probiotic seems to be an optimal approach in dysbiosis treatments. Even more so, the personalised therapy approach with the anticipated use of auto-probiotics is gaining more and more relevance. But as a major set-back, hurdles with authorities on approved health claims clearances, restrictions on medical research approvals and inconsistency of regulatory frameworks around the globe, put probiotic *lactobacillus* and microbial therapeutics under restriction. Nevertheless due to high frequency of dysbiosis associated chronic diseases in urban populations and rapid increase of MDR infections worldwide, Microbial Therapeutics gain more and more importance as an alternative treatment and prophylactic method. Eventually authorities will be obliged to re-evaluate the restrictive approaches and work towards more feasible solutions.

REFERENCES

1. Anukam, K. C., & Reid, G. (2007). Probiotics: 100 years (1907–2007) after Elie Metchnikoff's observation. *Communicating current research and educational topics and trends in applied microbiology*, 1, 466-474.

2. Begley, M., Hill, C., & Gahan, C. G. (2006). Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Appl. Environ. Microbiol.*, 72(3), 1729-1738.

3. Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26(1), 26191.

4. Cresci, G. A., & Izzo, K. (2019). Gut Microbiome. In *Adult Short Bowel Syndrome* (pp. 45-54). Academic Press.

5. D'Accolti, M., Soffritti, I., Piffanelli, M., Bisi, M., Mazzacane, S., & Caselli, E. (2018). Efficient removal of hospital pathogens from hard surfaces by a combined use of bacteriophages and probiotics: potential as sanitizing agents. *Infection and drug resistance*, 11, 1015.

6. Domig, K. J., Kiss, H., Petricevic, L., Viernstein, H., Unger, F., & Kneifel, W. (2014). Strategies for the evaluation and selection of potential vaginal probiotics from human sources: an exemplary study. *Beneficial microbes*, 5(3), 263-272.

7. Eswaran, M., & Gallini, N. (2019). Can Competition and Patent Policies Avert the Antibiotic Crisis?. *Canadian Public Policy*, 45(1), 74-92.

8. Febvre, H. P., Rao, S., Gindin, M., Goodwin, N. D., Finer, E., Vivanco, J. S., ... & Weir, T. L. (2019). PHAGE Study: Effects of Supplemental Bacteriophage Intake on Inflammation and Gut Microbiota in Healthy Adults. *Nutrients*, 11(3), 666.

9. Fettweis, J. M., Brooks, J. P., Serrano, M. G., Sheth, N. U., Girerd, P. H., Edwards, D. J., ... & Vaginal Microbiome Consortium. (2014). Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology*, 160(Pt 10), 2272.

10. Gérard, P., Lepercq, P., Leclerc, M., Gavini, F., Raibaud, P., & Juste, C. (2007). *Bacteroides* sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 73(18), 5742-5749.

11. Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Verbeke, K. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491.

12. Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*, 24(4), 392.

13. Giles, E. M., D'Adamo, G. L., & Forster, S. C. (2019). The future of faecal transplants. *Nature Reviews Microbiology*, 1-1.

14. Grady, N. G., Petrof, E. O., & Claud, E. C. (2016, December). Microbial therapeutic interventions. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 21, No. 6, pp. 418-423). WB Saunders.

15. Hamady, Z. Z., Scott, N., Farrar, M. D., Lodge, J. P. A., Holland, K. T., Whitehead, T., & Carding, S. R. (2010). Xylan-regulated delivery of human keratinocyte growth factor-2 to the inflamed colon by the human anaerobic commensal bacterium *Bacteroides ovatus*. *Gut*, 59(4), 461-469.

16. Hamady, Z. Z., Scott, N., Farrar, M. D., Wadhwa, M., Dilger, P., Whitehead, T. R., ... & Carding, S. R. (2010). Treatment of colitis with a commensal gut bacterium engineered to secrete human TGF- β 1 under the control of dietary xylan. *Inflammatory bowel diseases*, 17(9), 1925-1935.

17. Hamilton-Miller, J. M. T., Gibson, G. R., & Bruck, W. (2003). Some insights into the derivation and early uses of the word 'probiotic'. *British Journal of Nutrition*, 90(4), 845-845.

18. Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., ... & Calder, P. C. (2014). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement

- on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11(8), 506-514.
19. Hotel, A. C. P., & Cordoba, A. (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*, 5(1), 1-10.
20. Janik, R., Thomason, L. A., Stanisz, A. M., Forsythe, P., Bienenstock, J., & Stanisz, G. J. (2016). Magnetic resonance spectroscopy reveals oral *Lactobacillus* promotion of increases in brain GABA, N-acetyl aspartate and glutamate. *Neuroimage*, 125, 988-995.
21. Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., ... & Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific reports*, 9(1), 5821.
22. Karczewski, J., Troost, F. J., Konings, I., Dekker, J., Kleerebezem, M., Brummer, R. J. M., & Wells, J. M. (2010). Regulation of human epithelial tight junction proteins by *Lactobacillus plantarum* in vivo and protective effects on the epithelial barrier. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(6), G851-G859.
23. Kaufmann, U., Domig, K. J., Lippitsch, C. I., Kraler, M., Marschalek, J., Kneifel, W., ... & Petricevic, L. (2014). Ability of an orally administered lactobacilli preparation to improve the quality of the neovaginal microflora in male to female transsexual women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 172, 102-105.
24. Lange, K., Buerger, M., Stallmach, A., & Bruns, T. (2016). Effects of antibiotics on gut microbiota. *Digestive Diseases*, 34(3), 260-268.
25. Langella, P., & Martín, R. (2019). Emerging health concepts in the probiotics field: streamlining the definitions. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1047.
26. Lebeer, S., Bron, P. A., Marco, M. L., Van Pijkeren, J. P., Motherway, M. O. C., Hill, C., ... & Klaenhammer, T. (2018). Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives. *Current opinion in biotechnology*, 49, 217-223.
27. Lebeer, S., Vanderleyden, J., & De Keersmaecker, S. C. (2010). Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), 171.
28. Leung, J. C. Y., & Weitz, J. S. (2018). The synergistic effect of host immunity with phage and probiotic therapy against bacterial pathogens.
29. Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Rahnavard, G., Crabtree, J., Orvis, J., Hall, A. B., ... & McDonald, D. (2017). Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*, 550(7674), 61.
30. Louis, P., Flint, H. J., & Michel, C. (2016). How to manipulate the microbiota: prebiotics. In *Microbiota of the human body* (pp. 119-142). Springer, Cham.
31. Mantegazza, C., Molinari, P., D'Auria, E., Sonnino, M., Morelli, L., & Zuccotti, G. V. (2018). Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacological research*, 128, 63-72.
32. Marco, M. L., De Vries, M. C., Wels, M., Molenaar, D., Mangell, P., Ahrne, S., ... & Kleerebezem, M. (2010). Convergence in probiotic *Lactobacillus* gut-adaptive responses in humans and mice. *The ISME journal*, 4(11), 1481.
33. Mattila, S., Ruotsalainen, P., & Jalasvuori, M. (2015). On-demand isolation of bacteriophages against drug-resistant bacteria for personalized phage therapy. *Frontiers in microbiology*, 6, 1271.
34. Merabishvili, M., Pirnay, J. P., Verbeken, G., Chanishvili, N., Tediashvili, M., Lashkhi, N., ... & Lavigne, R. (2009). Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS one*, 4(3), e4944.
35. Metchnikoff, I. I. (2004). *The prolongation of life: optimistic studies*. Springer Publishing Company.
36. O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature microbiology*, 2(5), 17057.
37. Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular microbiology*, 16(7), 1024-1033.
38. Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S., McCulle, S. L., ... & Brotman, R. M. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4680-4687.
39. Reid, G. (2016). Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 17-25.
40. Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., Girones, R., ... & Robertson, L. (2017). Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA. *EFSA Journal*, 15(3).
41. Ritchie, M. L., & Romanuk, T. N. (2012). A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS one*, 7(4), e34938.
42. Sakanyan, E. I., Shemeryankina, T. B., Osipova, I. G., Karginina, T. M., Shishova, L. I., Barmin, A. V., ... & Tereshina, N. S. (2017). Establishment of Pharmacopoeial Quality Standards for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 51(2), 136-141.
43. Sanders, M. E. (2016). Probiotics and microbiota composition. *BMC medicine*, 14(1), 82.37
44. Schünemann, H., Hill, S., Guyatt, G., Akl, E. A., & Ahmed, F. (2011). The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 65(5), 392-395.
45. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 164(3), 337-340.
46. Silva, M., Jacobus, N. V., Deneke, C., & Gorbach, S. L. (1987). Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 31(8), 1231-1233.47
47. Suvorov, A. (2013). Gut microbiota, probiotics, and human health. *Bioscience of microbiota, food and health*, 32(3), 81-91.
48. Ulsemer, P., Henderson, G., Toutounian, K., Löffler, A., Schmidt, J., Karsten, U., ... & Goletz, S. (2013). Specific humoral immune response to the Thomsen-Friedenreich tumor antigen (CD176) in mice after vaccination with the commensal bacterium *Bacteroides ovatus* D-6. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 62(5), 875-887.
49. Ulsemer, P., Toutounian, K., Kressel, G., Goletz, C., Schmidt, J., Karsten, U., ... & Goletz, S. (2016). Impact of oral consumption of heat-treated *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23964 on the level of natural TFA-specific antibodies in human adults. *Beneficial microbes*, 7(4), 485-500.
50. US Food and Drug Administration. (2015). *Microorganisms & microbial-derived ingredients used in food (partial list)*. FDA (Aug. 21, 2013).

51. Vitetta, L., Vitetta, G., & Hall, S. (2018). Immunological tolerance and function: associations between intestinal bacteria, probiotics, prebiotics, and phages. *Frontiers in immunology*, 9, 15
52. Zoumpopoulou, G., Kazou, M., Alexandraki, V., Angelopoulos, A., Papadimitriou, K., Pot, B., & Tsakalidou, E. (2018).

Probiotics and prebiotics: an overview on recent trends. In *Probiotics and Prebiotics in Animal Health and Food Safety* (pp. 1-34). Springer, Cham.
53. <http://apps.ssa.gov.ge/recepti/Camlebiatura=false> (Dec.04, 2019)

SUMMARY

REVIVAL OF MICROBIAL THERAPEUTICS, WITH EMPHASIS ON PROBIOTIC LACTOBACILLUS (REVIEW)

^{1,2}Kakabadze E., ^{2,3}Grdzeliashvili N., ¹Sanikidze L., ^{1,2}Makalatia Kh., ²Chanishvili N.

¹Tbilisi State University, Faculty of Exact and Natural Science; ²George Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology; ³Iliia State University, School of Natural Sciences and Engineering, Tbilisi, Georgia

The idea to use living microorganisms for disease prevention and treatment was introduced a century ago, but yet the full potential and benefits of microbial therapeutics has not been entirely understood. In the light of developments of human microbiome studies, probiotics are gaining new momentum, where health benefit conferring by *Lactobacillus* are emerging as one of the novel approaches in the treatment and prophylactics of

dysbiosis. The present review focuses on the origin and development of the probiotic's concept, mechanisms of action and anticipated use of probiotic *Lactobacillus* as well as of microbial therapeutics. The required regulatory frameworks associated with probiotic use and marketing are discussed.

Keywords: *Lactobacillus spp.*, *Probiotics*, *Microbiota*, *Dysbiosis*, *Lactic Acid Bacteria (LAB)*.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ЛАКТОБАЦИЛЛЫ (ОБЗОР)

^{1,2}Какабадзе Э.Г., ^{2,3}Грдзелишвили Н.А., ¹Саникидзе Л.Г., ^{1,2}Макалатия Х.Б., ²Чанишвили Н.А.

¹Тбилисский государственный университет, факультет точных и естественных наук;

²Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава;

³Государственный университет Ильи, школа естественных наук и инженерии, Тбилиси, Грузия

Идея использования живых микроорганизмов для лечения и профилактики заболеваний была представлена еще столетие назад, однако потенциал и преимущества микробной терапии по сей день до конца не изучены. В свете новых достижений в исследований микробиома человека возрастает интерес и актуальность пробиотиков, в частности *Lactobacillus*, как нового подхода к лечению

и профилактике дисбактериоза. В данном обзоре рассматривается вопрос о происхождении и развитии концепции пробиотиков, обсуждаются механизмы действия и предполагаемое использование пробиотиков *Lactobacillus*, а также микробной терапии и необходимые нормативные рамки, связанные с использованием и маркетингом пробиотиков.

რეზიუმე

მიკრობული თერაპია და პრობიოტიკული რემედიაცია ბაქტერიები (მიმოხილვა)

^{1,2}ე.კაკაბაძე, ^{2,3}ნ.გრძელიშვილი, ¹ლ.სანიკიძე, ^{1,2}ხ.მაკალათია, ²ნ.ჭანიშვილი

¹თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი;

²გ.ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინტიტუტი;

³ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა

და ინჟინერიის ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

დაავადებათა პრევენციისა და მკურნალობაში ცოცხალი მიკროორგანიზმების გამოყენების იდეა საუკუნეზე მეტს ითვლის. თუმცა, მიკრობული თერაპიის პოტენციალი და სარგებელი დღემდე სრულად არ არის შესწავლილი. ადამიანის მიკრობიომთან დაკავშირებული ბოლოდროინდელი აღმოჩენების გათვალისწინებით, პრობიოტიკები მზარდი ინტერესის საგანი ხდება. მეტ აქტუალურობას იძენს ჯანმრთელობისთვის სასარგებლო *Lactobacillus*-ის გამო-

ყენება დისბიოზის მკურნალობასა და პროფილაქტიკაში. წარმოდგენილ მიმოხილვაში განხილულია პრობიოტიკური კონცეფციის წარმოშობა და განვითარება, პრობიოტიკების მოქმედების მექანიზმები და *Lactobacillus*-ის მოსალოდნელი გამოყენება, აგრეთვე მიკრობული თერაპიული პრეპარატები და აუცილებელი მარეგულირებელი ჩარჩოები, რომლებიც დაკავშირებულია პრობიოტიკების გამოყენებასა და მარკეტინგთან.

TRANS-ILIAC DYNAMIC NAIL FOR MINIMALLY INVASIVE FIXATION OF THE POSTERIOR PELVIC RING INJURY: A BIOMECHANICAL STUDY

Kassymov K., Myssayev A., Tlemissov A., Zhunussov Y., Zhanaspayev M.

Semey medical university, Department of Orthopedic Surgery, Kazakhstan

Pelvic ring injuries are rare, and according to various authors account for 0.3 to 8% of all fractures, which occur in approximately 20 to 37 per 100,000 population [11,14,15,16]. Treatment of pelvic ring damage is one of the most difficult tasks in orthopedic surgery, and surgical methods have earned recognition. Authors from different countries have proposed many types of surgical stabilization of the pelvic ring, both open and closed methods [1,2,8,21]. Despite the improvement of the operation technique and the variety of implants, the share of unsatisfactory results remains high today, and according to some researchers it is from 30 to 60% [13,20]. Accordingly, the number of new ideas and solutions for surgical stabilization of the pelvic ring increases.

The study of this problem and the desire to improve some of the disadvantages of traditional implants led us to a new idea – to create a device for trans-iliac fixation of the posterior pelvic ring of the pelvis, which is implanted minimally invasive and has the ability not only to compress, but also decompress bone fragments. This device is based on the example of the sacral bar considering its pros and cons. The sacral bar was popularized by M. Tile and proved to be a reliable implant for fixing the posterior pelvic ring. The main advantages are the low risk of iatrogenic damage to the nerve elements, since the rod passes outside the sacrum, and the ability to achieve a high degree of compression of the damage zone, which increases stability. But in some cases, the risk of compression of nerve structures inside the sacral openings and the sacral canal increases, for example, in fractures of the sacrum of types II and III according to Denis. The disadvantages also include open surgical accesses, bulky ends of the structure protruding from the iliac bones, causing the risk of soft tissue pressure sores and infectious complications [3-5,7,19].

Every new implant cannot immediately find clinical application without preliminary in-depth research. Papakostidis et al. in a systematic analysis, the frequency of implant failure was shown to be from 2 to 17.3% [12]. Over the past few decades, the authors have used many types of biomechanical research for this purpose [18]. Tests are conducted mainly on the bone mod-

el and cadaver bones. Cadaveric bones differ in the geometry, properties, and health of the bone. And synthetic bones allow multiple experiments with initial conditions, but give a low difference between the results of the study. Also, when experimenting on the pelvic bone model, the stability of the muscle and ligamentous connections of the pelvis is not taken into account.

Thus some of the disadvantages of such research and the frequency of implant failure, we decided to test our developed device on the strength of the design system and compare the results with the existing results of biomechanical research from different authors around the world.

Material and methods. The Trans-iliac dynamic nail (TIDN) (KZ National Patent office, № KZ2019/052 - 29.07.2019, “Device for minimally invasive interlocking osteosynthesis of the sacroiliac joint injury”) is a lockable nail, which has a built-in structure (sleeve) in the lumen of the proximal part that allows you to move the locking screw along the length of the nail. Nail diameter 8mm in the main part and 11 mm in proximal part, the length from 122 to 166 mm, the distal end of the hole for 4.5 mm locking screws in the proximal end of the elongated opening for movement of the screw with built-in grommet and the grommet round hole for a 4.5 mm locking screw. Both locking screws are positioned at an angle of 110o, for sinking the screws into the thickness of the Ilium (Fig.1). The nail is implanted minimally invasive at the level of L5-S1. Compression/decompression is performed by screwing/unscrewing the grommet. TIDN is manufactured in ChM sp. z.o.o., Republic of Poland (material - ISO 5832-11) by special order.

Biomechanical tests of the device carried out and recorded in the measurement laboratory of ChM sp. z.o.o. with the accreditation certificate of the testing laboratory no.AB1629.

Test objects: trans-iliac dynamic nail L166 and L155 sizes (material-ISO 5832-11), CHARFIX distal screws 4.5 mm L35mm (material-ISO 5832-11).

When fixing to the, the grip was held by the nail screws using a specially prepared retainer for test machine. The ambient temperature during experiment was $+23\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Types of strength test - 5 tests were performed, 3 of them with static loads and 2 with dynamic loads:

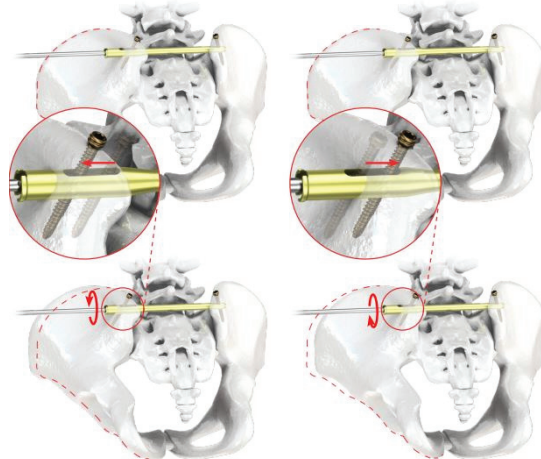


Fig. 1. Trans-iliac dynamic nail and example of an arrangement

1) *Static torsional test.*

The test was performed with a maximum torque of 1 rpm (360 ° /min). Two TIDNs with two screws each were tested, one before the screws were damaged and the second before part of the nail was damaged.

2) *Static compression test.*

Maximum impact of the compressing force to damage the screws at a speed of 10 mm/min, data acquisition frequency 50 Hz; one TIDN with 2 screws was tested.

3) *Static tensile test.*

Maximum tensile force to damage the screws at a speed of 10 mm / min, data acquisition frequency 50 Hz; one TIDN with 2 screws was tested.

4) *Dynamic compression test.*

Load coefficient R: 0.1; number of cycles-1,000,000; data acquisition frequency: 5 Hz;

The tests were repeated 4 times on 4 separate TIDNs and 8 screws, respectively, with the maximum load given for a certain number of cycles, in three cases before the screws were damaged, and in one case before the nail was damaged.

5) *Dynamic tensile test*

Load coefficient R: 10.0; number of cycles-1,000,000; data acquisition frequency: 5 Hz;

The tests were also repeated 4 times on 4 separate TIDNs and 8 screws, respectively, with a maximum load given for a certain number of cycles, in three cases before the screws were damaged, and in one case before the nail was damaged.

Description of the test

Static torsional test: MTS Bionix test machine (LP P 200) (fig.2, left); position indicator ±140° (LP P 208) MTS ADT 605; torque sensor ±15kN/±150nm (LP P 203) MTS 662.20 H-04; test speed 1rpm (360° / min); ambient temperature 23±2 °C.

Static compression and tensile test: MTS Insight kN test machine (LP P 100) (fig.2, right); load cell ±100 kN; Model: MTS 569330-01; position indicator ±50mm (LP P 103); Model: MTS Insight 100; test speed 10 mm/min; data acquisition rate 50Hz; ambient temperature 23±2 °C.

Dynamic compression and tensile tests: MTS Bionix test machine (LP P 200); load cell ±100 kN; Model: MTS 662.20 N-04; position indicator ±50mm (LP P 103); Model: MTS LVDT 390751-03; Universal caliper (LP P 007) CD-15PPX.

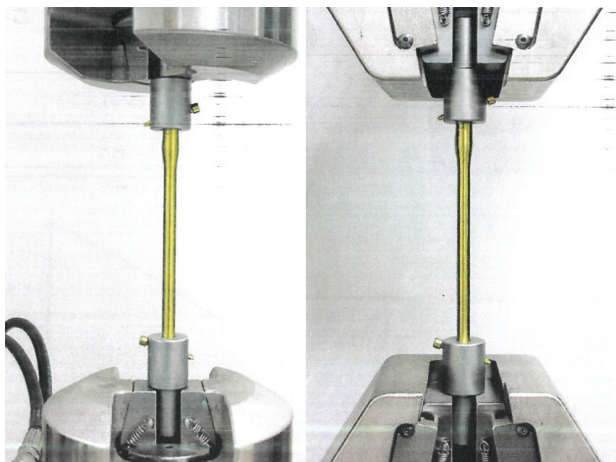


Fig. 2. Test machines: MTS Bionix (left) and MTS Insight (right)

Data are presented as quantitative variables. Statistical analysis was carried out in the program SPSS 20.0 (IBM SPSS Sta-

tistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA).

This study was approved by the Local Ethics Committee of Semey Medical University (protocol No. 2 of 10/18/2019).

Results and discussion. *Static torsional test:* it were performed on two different TIDNs, the following results were obtained. For TIDN #1 at a maximum torque of 28.8 Nm, the rotation angle reached up to 52°. For Nail #2 a maximum torque of 31.3 Nm, the rotation angle reached up to 60° (Fig. 3).

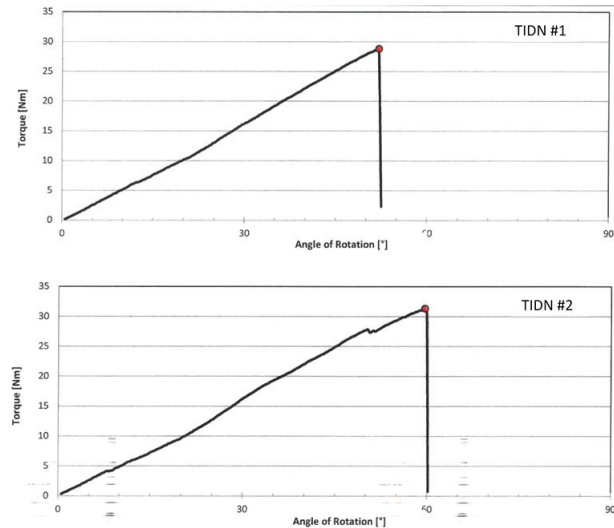


Fig. 3. Torque versus angle of rotation plot for TIDN #1

After a static torsion test, we detected TIDN damage at the junction of the screw with the integrated sleeve and slight damage to the screw thread (Fig. 4).

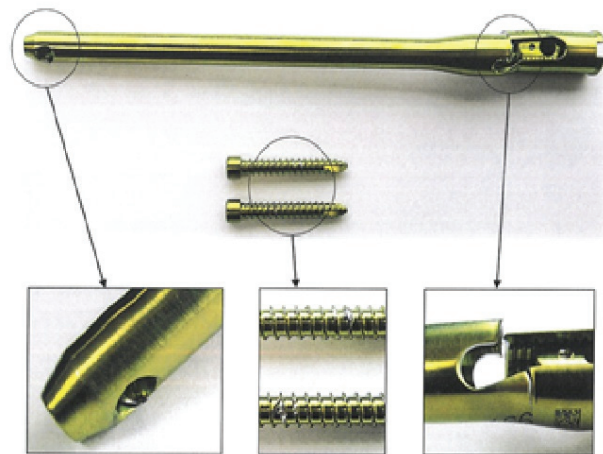


Fig. 4. Appearance of damage after static torsional tests

3.2. *Static compression test:*

Compression at the load level of 13,121 N resulted in a displacement of 4.13 mm and damage (Fig. 5).

Damage: breakage of the distal screw of the nail, bending and damage to the thread of the proximal screw of the nail, deformation of the nail in the place of the built-in grommet (Fig. 6).

3.3. *Static tensile test*

When stretched at the load mark 13,664 N, there was a displacement of 6.97 mm and the following damages (Fig. 7).

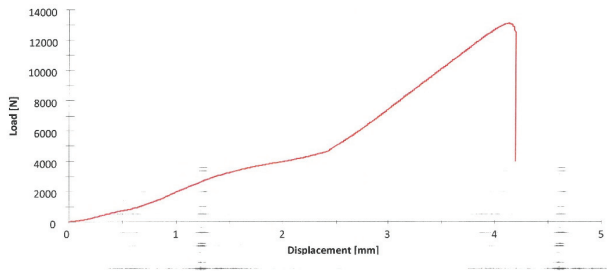


Fig. 5. Load versus displacement graph of static compression test

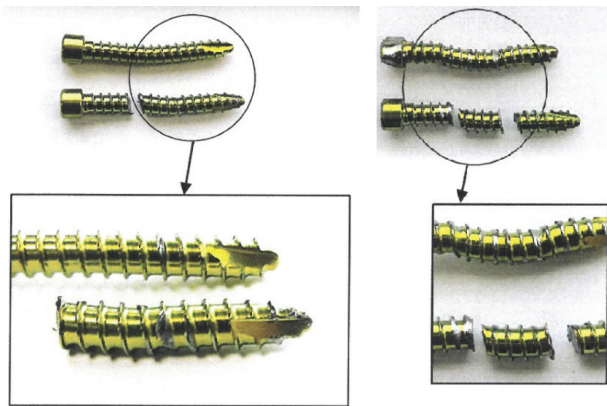


Fig. 6. Appearance of damage after the static compression test (left) and static tensile test (right)

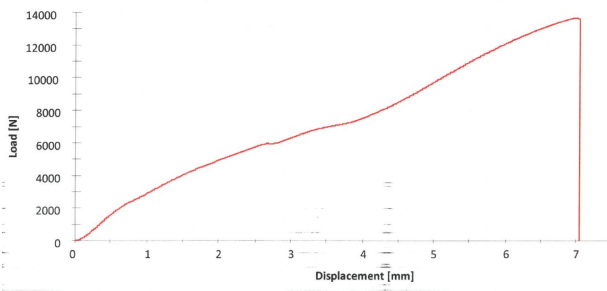


Fig. 7. Load versus displacement graph of static tensile test

Damage: breakage of the distal screw of the nail, bending and damage to the thread of the proximal screw, deformation of the nail in the place of the built-in grommet (Fig. 6).

3.4. Dynamic compression test

The tests were repeated 4 times on 4 separate nails and 8 screws, respectively (Fig. 8):

1. TIDN #1 endured a load of up to 1750N and 117000 cycles, resulting in deformation of the rod moving element and damaged screw threads;
2. TIDN #2 endured a load of up to 1750N and 100,000 cycles, resulting in deformation of the screw moving element and damaged screw threads;
3. TIDN #3 endured a load of up to 1000N and 556000 cycles, resulting in a failure at the joint of the screw with the nail moving element and damaged screw threads
4. TIDN #4 endured a load of up to 750N and 1,000,000 cycles, resulting only in damage to the screw threads.

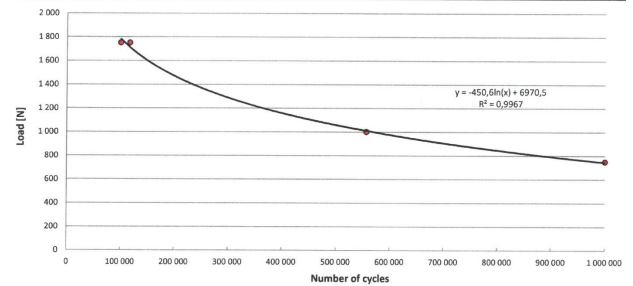


Fig. 8. Load versus number of cycles graph for tested 4 TIDNs

3.5. Dynamic tensile test.

Tests are performed 4 times at 4 separate rods and 8 screws, respectively (Fig. 9):

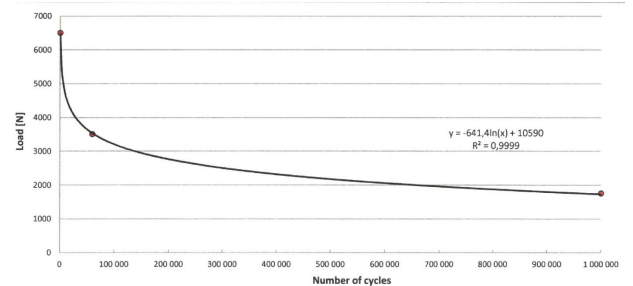


Fig. 9. Load versus number of cycles graph for tested 4 TIDNs

TIDN #1 moved the load up to 6500N and 600 cycles, the result was nail breakage (Fig. 10). Screw breakage at the distal part of the nail. Bending and damage of the threaded part of the screws.

TIDN # 2 moved loads up to 3500N and 60,000 cycles, the result was screw breakage (Fig. 10).

TIDN # 3 and # 4 moved the load of 1750N, and 1,000,000 cycles, the result was test complete, with minor damage to the screw threads.

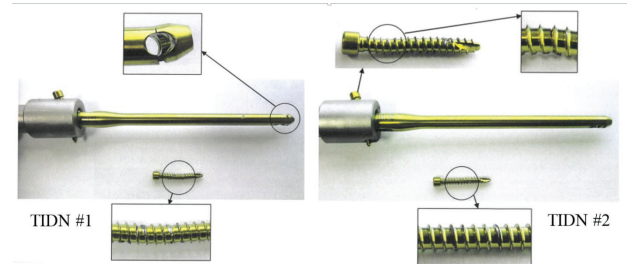


Fig. 10. Damage TIDN #1 (left) and TIDN #2 (right) after dynamic tensile test

The obtained test results showed sufficient structural strength of TIDNs. In biomechanical tests, researchers loaded a fixed bone with a simulated injury till the bone damage [18] or bone displacement [17]. Direction of the loads during the tests using cadaveric or synthetic bone is the same as in our experiment. For example, Sagi and others in their experiment [17], in order to measure axial and rotational displacement, they load the cadaveric bone from top to bottom behind the S1 sacral vertebra with a ball bearing, fixing the pelvic bone only on one side at the level of the hip joint. This is similar to our torsional test.

Also in this study [17], the authors indicate that the amplitude of rotational movements in the sacroiliac joint does not exceed 6°.

Galbusera et al. in a biomechanical study [6], it gives only 7.5 Nm of torque. In another experiment, Lindsey et al. [9], they also specified a maximum torque of 7.5 Nm. So, our TIDN showed strength when torsion 28.8 Nm to the angle of 52°.

Our static tensile and compression tests are also similar to the loads in many of the authors. For example, in the works of Rachele et al. and Gorczyca et al., the load on the sacrum is carried out with a bilaterally fixed pelvic bone, which corresponds to the tensile in our test [7,10].

If we talk about the load level, our TIDN showed strength up to 13,121 N during compression and 13,664 N in stretched. And in other biomechanical studies, the authors indicate loads ten times less. For example, Gorczyca and others [7] performed loads up to a maximum of 1,066 N, and Sahin et al. [18] in a similar experiment, loads up to 2,250 N were observed. Also, in the experiments of Rachele et al., 500,000 cyclic loads with a force of 550 N are recalled [10].

The results of our biomechanical study showed that the transiliac dynamic nail is strong enough and the following clinical study is needed.

Highlights.

In this paper, we report on an experiment of a new trans-iliac dynamic nail (TIDN). There are three advantages of TIDN:

1. It is minimal invasion due to a combination of attributes of interlocking nailing with the possibility of compression and decompression.
2. Location: outside the sacrum. It is really important; it could minimize possible iatrogenic damage during implementation.
3. TIDN showed strength enough during compression and in stretched that could be loads ten times more in comparison with other biomechanical studies.

Acknowledgment. The authors acknowledge the funding of the Project «Development of tools for rehabilitation of orthosurgical patients with pelvic injuries in road accidents in the Republic of Kazakhstan» AP05135531 of The Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan

Thanks to the companies ChM sp. z o.o.(Poland) and ApexCo (Kazakhstan) for their help and supporting this experiment.

REFERENCES

1. Breuil V, Roux CH, Carle GF. Pelvic fractures: Epidemiology, consequences, and medical management. *Curr Opin Rheumatol.* 2016; 28(4):442–7.
2. Dalbayrak S, Yaman O, Ayten M, Yilmaz M, Ozer AF. Surgical treatment in sacral fractures and traumatic spinopelvic instabilities. *Turk Neurosurg.* 2014; 24(4):498–505.
3. Dienstknecht T, Berner A, Lenich A, Nerlich M, Fuechtmeier B. A minimally invasive stabilizing system for dorsal pelvic ring injuries. *Clin Orthop Relat Res.* 2011; 469(11): 3209–17.
4. Ebraheim NA, Coombs R, Hoeflinger MJ, Zeman C, Jackson WT. Anatomical and radiological consideration in compressive bar technique for posterior pelvic disruptions. *J Orthop Trauma.* 1991; 5(4):434–8.
5. Falah M, Rozen N, Chezdar A, Hannani A, Soudry M. Fixation of posterior pelvic disruption by trans-iliac bar using ISOLA rods and hooks. *Inj Extra.* 2005; 36(9):376–9.
6. Galbusera F, Casaroli G, Chande R, et al. Biomechanics of sacropelvic fixation: a comprehensive finite element comparison of three techniques. *Eur Spine J.* 2020; 29(2): 295–305.

7. Gorczyca JT, Varga E, Woodside T, Hearn T, Powell J, Tile M. The strength of iliosacral lag screws and transiliac bars in the fixation of vertically unstable pelvic injuries with sacral fractures. *Injury* 1996; 27(8):561–4.
8. Kleweno C, Bellabarba C. Lumbopelvic Fixation for Pelvic Fractures. *Oper Tech Orthop* 2015; 25(4):270–81.
9. Lindsey D, Perez-Orribo L, Rodriguez-Martinez N, et al. Evaluation of a minimally invasive procedure for sacroiliac joint fusion – an in vitro biomechanical analysis of initial and cycled properties. *Med Devices Evid Res.* 2014; 7:131.
10. Metz RM, Bledsoe JG, Moed BR. Does Posterior Fixation of Partially Unstable Open-Book Pelvic Ring Injuries Decrease Symphyseal Plate Failure? A Biomechanical Study. *J Orthop Trauma.* 2018; 32(2): S18–24.
11. Mucha P, Farnell M. Analysis of pelvic fracture management. B: *The Journal of trauma.* 1983. p. 652.
12. Papakostidis C, Kanakaris NK, Kontakis G, Giannoudis P V. Pelvic ring disruptions: Treatment modalities and analysis of outcomes. *Int Orthop.* 2009; 33(2):329–38.
13. Pape HC, Peitzman AB, Rotondo MF, Giannoudis P V. Damage control management in the polytrauma patient. *Damage Control Manag Polytrauma Patient.* 2017; 1–338.
14. Pereira GJC, Damasceno ER, Dinhan DI, Bueno FM, Leite JBR, Ancheschi B da C. Epidemiology of pelvic ring fractures and injuries. *Rev Bras Ortop (English Ed.)* 2017; 52(3):260–9.
15. Pizanis A, Pohlemann T, Burkhardt M, Aghayev E, Holstein JH. Emergency stabilization of the pelvic ring: Clinical comparison between three different techniques. *Injury* 2013; 44(12):1760–4.
16. Ragnarsson B, Jacobsson B. Epidemiology of pelvic fractures in a swedish county. *Acta Orthop.* 1992; 63(3):297–300.
17. Sagi HC, Ordway NR, DiPasquale T. Biomechanical analysis of fixation for vertically unstable sacroiliac dislocations with iliosacral screws and symphyseal plating. *J Orthop Trauma.* 2004; 18(3):138–43.
18. Şahin O, Demirörs H, Akgün RC, Tuncay IC. Internal fixation of bilateral sacroiliac dislocation with transiliac locked plate: A biomechanical study on pelvic models. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2013; 47(6):411–6.
19. Tile M. Fractures of the acetabulum. B: *The Rationale of Operative Fracture Care: Third Edition.* 2005; 291–340.
20. Tile M. Fractures of the pelvis. B: *The Rationale of Operative Fracture Care: Third Edition.* 2005. p. 239–90.
21. Wong JML, Bewsher S, Yew J, Bucknill A, De Steiger R. Fluoroscopically assisted computer navigation enables accurate percutaneous screw placement for pelvic and acetabular fracture fixation. *Injury* 2015; 46(6):1064–8.

SUMMARY

TRANS-ILIAIC DYNAMIC NAIL FOR MINIMALLY INVASIVE FIXATION OF THE POSTERIOR PELVIC RING INJURY: A BIOMECHANICAL STUDY

Kassymov K., Myssayev A., Tlemissov A., Zhunussov Y., Zhanaspaev M.

Semey medical university, Department of Orthopedic Surgery, Kazakhstan

The treatment of posterior pelvic ring fracture with the early mobilization purpose is surgery, which traditionally uses screws and sacral bar. We have created a new trans-iliac dynamic nail (TIDN) for fixation of the posterior pelvic ring. The advantage

of TIDN is minimally invasion due to combination of interlocking nailing with the possibility of compression and decompression.

Exam the biomechanical properties of a new trans-iliac dynamic nail (TIDN). The current biomechanical study investigated: dynamic tensile and compression tests; static torsional, compression, tensile tests.

The study yielded equivalent results for the static torsional test and in dynamic tests, but found the TIDN superior in the static compression test and static tensile test in comparison with other researchers.

Based upon the results of this biomechanical study, we conclude that the TIDN proved to be an effective device for posterior pelvic ring injury fixation. The clinical trial should be next.

Keywords: pelvic injury; trans-iliac dynamic nail; biomechanical study; minimally invasive fixation.

РЕЗЮМЕ

ТРАНСПОДВЗДОШНЫЙ ДИНАМИЧЕСКИЙ СТЕРЖЕНЬ ДЛЯ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОЙ ФИКСАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЗАДНЕГО ПОЛУКОЛЬЦА ТАЗА: БИОМЕХАНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Касымов К.Т., Мысаев А.О., Тлемисов А.С.,
Жунусов Е.Т., Жанаспаев М.А.

Медицинский Университет Семей, кафедра ортопедической хирургии, Казахстан

Лечение повреждений заднего полукольца таза с целью ранней мобилизации требует хирургического вмешательства, при котором традиционно используются винты или крестцовая стяжка. Авторами создан новый трансподвздошный динамический стержень (TIDN) для фиксации заднего полукольца таза. Преимуществом данного стержня является возможность малоинвазивной установки и компрессии или декомпрессии костных отломков.

Цель исследования – определение биомеханических свойств нового трансподвздошного динамического стержня.

В биомеханическом исследовании выявлены динамические данные на растяжение и сжатие; статические - на скручивание, сжатие и растяжение.

Исследование показало эквивалентные результаты статических испытаний на скручивание и динамических испытаний. Выявлено, что трансподвздошный динамический стержень превосходит результаты испытаний на статическое сжатие и статическое растяжение в сравнении с данными других исследователей.

Основываясь на результатах проведенного биомеханического исследования, сделан вывод, что трансподвздошный динамический стержень оказался эффективным устройством для фиксации повреждений заднего полукольца таза. Следующим этапом планируется клиническое испытание.

რეზიუმე

ილემუგავლითი დინამიკური საყრდენი მენჯის დაზიანებული უკანა ნახევრკალის მინიმალურად ინვაზიური ფიქსაციისათვის: ბიომექანიკური კვლევა

კ.კასიმოვი, ა.მისაევი, ა.ტლემისოვი, ე.კუნუსოვი, მ.ჯანასპაევი

სემეის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ორტოპედიული ქირურგიის კათედრა, ყაზახეთი

მენჯის უკანა ნახევრკალის დაზიანებათა მკურნალობა ადრეული იმობილიზაციის მიზნით მოითხოვს ქირურგიულ ჩარევას, რომლის დროსაც ტრადიციულად გამოიყენება ჭანჭიკები ან ჯვარედინი დაჭიმვა. ავტორების მიერ შექმნილია ახალი ილემუგავლითი დინამიკური ღერძი (TIDN) მენჯის უკანა ნახევრკალის ფიქსაციისათვის. ამ ღერძის უპირატესობა მდგომარეობს მისი ჩაყენების შესაძლო მცირე ინვაზიურობასა და ძვლის ნატეხების კომპრესიასა, ან დეკომპრესიაში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ახალი ილემუგავლითი დინამიკური ღერძის ბიომექანიკური თვისებების განსაზღვრა.

მოცემულ ბიომექანიკურ კვლევაში გამოვლენილია დაჭიმვისა და შეკუმშვის დინამიკური მონაცემები, სტატიკური კი – დახვევაზე, დაჭიმვასა და შეკუმშვაზე.

კვლევიტ დადგენილია ეკვივალენტური შედეგები სტატიკური ცდისათვის დახვევაზე და დინამიკური ცდებისათვის. აღმოჩენილია, რომ ილემუგავლითი დინამიკური ღერძის შედეგები აღემატება სხვა კვლევების ცდების შედეგებს სტატიკურ შეკუმშვასა და სტატიკურ დაჭიმვაზე.

ჩატარებული ბიომექანიკური კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, ავტორები დაასკნიან, რომ ილემუგავლითი დინამიკური ღერძი წარმოადგენს ეფექტურ ხელსაწყოს დაზიანებული მენჯის უკანა ნახევრკალის ფიქსაციისათვის. შემდეგ ეტაპად იგეგმება კლინიკური გამოცდა.

HYALURONIDASE OINTMENT IN TREATMENT OF HYPERTROPHIC SCARS

¹Alibegashvili M., ¹Loladze M., ¹Gabisonia T., ³Gabisonia G., ²Tsitsishvili D.

¹G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi;

²Clinic Of Aesthetic Medicine "Woman and Health", Tbilisi; ³Georgian American University (GAU), Tbilisi, Georgia

One of the problems of medicine is the prevention and treatment of postoperative and posttraumatic scars. The significant complications in the form of cicatricial degenerations, mainly hypertrophic scars, are often arising on site of second- and third-degree burns, traumas. Scar tissue is a natural result of any type of plastic surgery, or any other surgical procedure.

Hypertrophic scars are unique dermal fibroproliferative disorders that occur following trauma, burns, surgery or inflammation. They are raised, erythematous, pruritic, fibrous lesions that typically remain within the confines of the wound and are often associated with contractures of the healing tissues. Such scars are usually permanent and resistant to known methods of therapy. Post-surgical scar formation is common complication of plastic surgery. Many treatment regimens have been used in the past, including excisional surgery, pressure therapy, laser therapy, pharmacological therapy and so, and none has been universally successful [8].

The Hyaluronidases belong to the enzyme group that breaks down hyaluronic acid. Hyaluronic acid is becoming increasingly important, recognized now as a major participant in such basic processes as cell motility, wound healing, embryogenesis. It fills up the intercellular spaces of connective tissue and the walls of blood vessels and lymphatics. Hyaluronic acid fulfills barrier and tropic functions in the organism and plays an important role in permeability regulation in tissues and ducts. As a rule, hyaluronic acid undergoes a number of qualitative and quantitative alterations in some pathological processes of the organism [12].

The enzyme hyaluronidase is used in medicine in cases of different pathology of conjunctive tissue, which are caused by accumulation of hyaluronic acid. At the same time, hyaluronidase, splitting hyaluronic acid - the important component of tissue barriers, accelerates the vascular and tissue permeability and thereby increases the rate of absorption and access of various drugs, facilitates diffusion of injected substances. By this basis hyaluronidase preparation are used in combination with antibiotics, protein preparations and other drugs. The enzyme improves their effectiveness while is reducing many of complications. Increasing the cellular and tissue penetration of drugs, hyaluronidase minimizes painfulness and risk of formation of coetaneous necrosis. All these properties determine the wide use of the enzyme hyaluronidase in medicine [2,3,7,11].

The method of isolation and purification of microbial hyaluronidase has been developed in G.Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology (IMBV) On the basis of highly purified and highly active microbial hyaluronidase the medicinal preparation for injection - "Bilidase" has been created. Hyaluronidase ointment used in this study was prepared on the base this preparation.

The objective of present study is to investigate the efficacy of hyaluronidase ointment in treatment of postoperative cicatricial degeneration.

Material and methods. A total number of 14 patients with postoperative hypertrophic scars on different part of face were enrolled in the study. All patients had at least 6 months or a longer history of the lesion. All patients were treated with hy-

aluroidase ointment by help of physiotherapeutic procedures - iontophoresis 1 procedure per day for 10 days twice at 4-week intervals.

All patients were examined 4 times: before treatment, after each cycle of treatment as well as 4 weeks after the last treatment. Scar conditions were assessed in terms of pigmentation, vascularity, pliability and height in accordance with the Vancouver Scar Scale (VSS) conducted by two therapists. Assessments by the patients on pain and pruritis caused by the scars were also recorded (Table).

Results were expressed as means \pm standard error. Statistical analysis was done by the Student's t test with significant defined as a p value less then 0.05.

Results and discussion. All patients had a significant improvement in the clinical appearance of the scars after treatment with hyaluronidase ointment. Each of the four parameters (pigmentation, vascularity, pliability, and height) was improved significantly after treatment with hyaluronidase ointment (Fig. 1). Total score after 2 cycles of treatment was 0.85 ± 0.9 vs 10 ± 1.5 ($p < 0.001$) (treated scars vs untreated ones). Even after 1 cycle of treatment all rated parameters were improved remarkably -5.14 ± 0.9 vs 10 ± 1.5 ($p < 0.001$). There was not significant differences between scores rated after 2 cycle of treatment and 4 weeks after the last treatment.

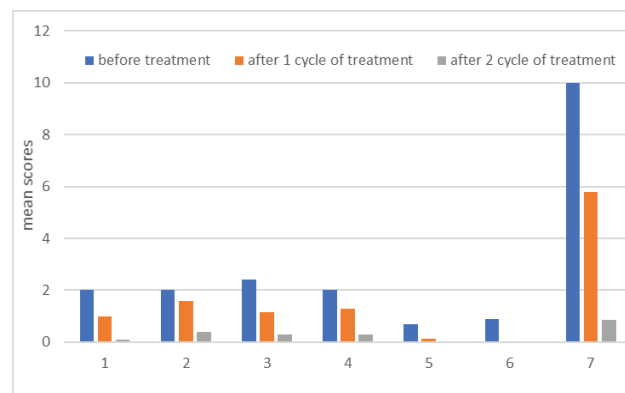


Fig. 1. 1- Pigmentation rating; 2-Vascularity rating; 3-Pliability rating; 4-Scar height rating; 5- Pain; 6- Pruritis; 7-summary of rating scores

It was observed significant recovery of vascularity of skins - mean score $0,36 \pm 0,4$ vs $1.9 \pm 0,4$ before treatment ($p < 0.001$), as well as vascularity of scar - mean score $0,31 \pm 0,5$ vs $2,0 \pm 0,6$ before treatment ($p < 0.001$).

After 2 cycle of treatment it was observed normal flat scars in all studying cases - mean score $0.18 \pm 0,3$ vs $2,25 \pm 0,4$ before treatment ($p < 0.001$). Pigmentation of scar tissues was also normalized, but not completely in some cases - mean score $0.31 \pm 0,05$ vs $2.25 \pm 0,4$ before treatment ($p < 0.001$). Only 4 patients complain of occasional pain and pruritis of their scars before treatment. None of them require medication to alleviate pain. Pre- and post-treatment photographs of three of the patients are shown in Figs. 2-4.

Table 1. Vancouver Scar Scale for assessment of scar conditions

Pigmentation	
0	normal skin
1	hypopigmented skin
2	hyperpigmented
3	pigmentation combined with pyoderma
Vascularity	
0	normal color and capillary refill
1	pink skin with slight increase in local blood supply
2	red scar with a significant increase in the local blood supply
3	purple scar with excessive local blood supply
Pliability	
0	normal skin
1	supple skin that yields with minimal resistance
2	yielding scars that give way to pressure while offering a moderate resistance
3	a firm scar that moves as a solid, inflexible unit
4	any type of contracture
Scar height (maximal vertical elevation of the scar above the normal skin)	
0	flat scar, flush with normal skin
1	<2 mm
2	2 to 5 mm
3	>5 mm
Pain	
0	none
1	occasional
2	requiring medication
Pruritis	
0	none
1	occasional
2	requiring medication



Fig. 2. Patient A: before treatment (left) and after 2 cycle of treatment (right). Total VSS scores before treatment 10.5, after treatment 0.5



Fig. 3. Patient B. before treatment (left) and after 2 cycle of treatment (right). Mean VSS scores before treatment 9.75 and after treatment 0.75

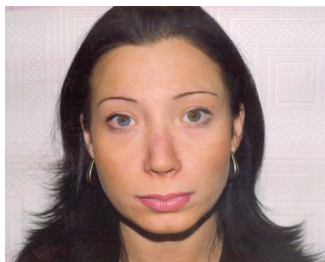


Fig. 4. Patient C. before treatment (left) and after 2 cycle of treatment (right). Mean VSS scores before treatment- 8.5 and after treatment - 1

Most skin wounds heal with little scarring, even when they involve the dermis. However, abnormal scarring, mainly a hypertrophic scar can often develop. It is suggested that in the case of hypertrophic scars hyaluronidase preparations promote diffusion of endogenous enzymes in cicatricial tissues and in such a way facilitate degradation of excessive collagen and proteoglycan's aggregates [3].

Hyaluronidase has been demonstrated in vivo experiments to increased granulation tissue, diminish edema formation and accelerate wound healing processes [4]. In previous work we have studied efficacy of hyaluronidase preparation "Bilidase" for treatment of post-traumatic cicatricial degenerations in the model of the post-burn cicatrices in guinea-pigs. The data of experimental investigation indicate that enzyme hyaluronidase has a significant therapeutic effect. It promotes normalization of structure and histochemical state of cicatricial degenerative tissue, maturation of connective tissue [1].

Clinical studies of efficacy of hyaluronidase injection for treatment of hypertrophic scar are promising. Wollina U. reported that use of small volumes of bovine hyaluronidase caused improvement of scars considering texture, tautness and secondary wound healing. It was demonstrated by improvement of the Vancouver Scar Scale from 6.3 ± 1.9 before to 2.1 ± 1.6 [14]. In the clinical study Tabola R used hyaluronidase injections for treatment of hypertrophic scars and reported that hyaluronidase injections resulted in significant reduction in the size of the lesion and complete relief of pain and pruritus [13]. Han JH colleagues reported that hematoma and fibrosis after facial trauma improved after hyaluronidase injection for early treatment [6]. Hyaluronidase treatment was also affective in combination with corticosteroids [5].

The data of this investigation indicate that treatment of post-operative scars with hyaluronidase ointment significantly improves the function as well as a cosmetic appearance of scar tissues. Hyaluronidase ointment could also be recommended for preventing the scar formation in plastic surgery.

REFERENCES

1. Loladze M., Alibegashvili M., Turmanidze Ts., Iashvili B., Kutivadze D. and Chanishvili T. Use of bilidase for the treatment of experimental hypertrophic postburn cicatrices. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005 139(1):98-100
2. Bühren B., Schrupf H., Hoff N., Bölke E., Hilton S. and Gerber P.A. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. // European Journal of Medical Research (2016) 21:5. 1-7
3. Cavallini M., Gazzola R., Metalla M. and Vaienti L. The Role of Hyaluronidase in the Treatment of Complications From Hyaluronic Acid Dermal Fillers. // *Aesthetic Surgery Journal*, V 33, N 8, 2013, 1167–1174
4. Fronza M. et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. // PLoS ONE 2014, 9(11): e112297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112297>
5. Goyal N.N., Gold M.H. A novel triple medicine combination injection for the resolution of keloids and hypertrophic scars. // *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2014. 7(11):31-34
6. Han J.H., Junekyu Kim J., Yoon K.C and Shin H. W. Treatment of post-traumatic hematoma and fibrosis using hyaluronidase injection. // *Archives of Craniofacial Surger* 2017. Vol.19 No.3, 218-221

7. LeBlanc C. and Stern R. Hyaluronidase: A Potential New Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome. // *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*. 2017, 7:3 p. 1-4. doi: 10.4172/2161-105X.1000407
8. Lee K.C., Dretzke J, Liam Grover L., Logan N and Moiemmen N. A systematic review of objective burn scar measurements. // *Burns & Trauma* (2016) 4:14, 2-33.
9. Martín-Cartes J. et al. Use of hyaluronidase to prevent peritoneal adhesions in laparoscopic ventral hernia repair by means of intraperitoneal mesh fixation using spiral tacks. // *Surgical Endoscopy* 2008. - V 22 (3) 631–634.
10. Nekoroski T, Paladini RD, Sauder DN, Frost GI, Keller GA. A recombinant human hyaluronidase sustained release gel for the treatment of post-surgical edema. // *International Journal of Dermatology* 2014. - 53: 777-85.
11. Silverstein S.M., Greenbaum S., Stern R. Hyaluronidase in ophthalmology. // *The Journal of Applied Research* 2012; 12(1):1-13.
12. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: Their genomics, structures, and mechanisms of action. // *Chemical Reviews*. - 2006. - V 106 (3): 818-839.
13. Tabola R, Augoff K, Grabowski K, Cirocchi R. Role of Hyaluronidase in the Treatment of Hypertrophic Scars. // *Dermatologic Surgery* 2018 - 44(8). - 1155-1157.
14. Wollina U, Nonsurgical facial scar revision by Hyaluronidase - A case series. // *Journal of Applied Aesthetics* 2015, 36(4):164-166

SUMMARY

HYALURONIDASE OINTMENT IN TREATMENT OF HYPERTROPHIC SCARS

¹Alibegashvili M., ¹Loladze M., ¹Gabisonia T., ³Gabisonia G., ²Tsitsishvili D.

¹G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology; ²Clinic Of Aesthetic Medicine "Woman and Health"; ³Georgian American University (GAU), Tbilisi, Georgia

We have studied efficiency of hyaluronidase ointment created on the base of microbial hyaluronidase preparation "Bilidase" in treatment of postoperative hypertrophic scars. A total number of 14 patients with postoperative hypertrophic scars on different part of face were enrolled in the study.

All patients were treated with hyaluronidase ointment by help of iontophoresis for 10 days -1 procedure per day and than retreated 1 time with the same regimen at 4-week interval. Scar conditions were assessed in terms of pigmentation, vascularity, pliability, height, pain and pruritis in accordance with the Vancouver Scar Scale (VSS). The data of this investigation indicate that treatment of postoperative scars with hyaluronidase ointment significantly improves the function as well as a cosmetic appearance of scar tissues. Each of the investigated parameters was improved significantly after hyaluronidase treatment. Total score after 1 cycle of treatment was 5.14 ± 0.9 vs 10 ± 1.5 before treatment and after 2 cycles of treatment. total score was 0.85 ± 0.9 vs 10 ± 1.5 before treatment ($p < 0.001$). Hyaluronidase ointment could also be recommended for preventing the scar formation in plastic surgery.

Keywords: Hyaluronidase ointment, microbial hyaluronidase, postoperative hypertrophic scars

РЕЗЮМЕ

МАЗЬ ГИАЛУРОНИДАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ

¹Алибегашвили М.Г., ¹Лоладзе М.Ж., ¹Габисония Т.Г., ³Габисония Г.Т., ²Цицишвили Д.И.

¹Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава;

²Клиника эстетической медицины “Женщина и здоровье”; ³Грузино-американский университет, Грузия

Изучена эффективность гиалуронидазной мази, созданной на основе препарата микробной гиалуронидазы “Билидаза”, в лечении постоперационных гипертрофических рубцов. В исследовании включены 14 пациентов с постоперационными гипертрофическими рубцами в разных частях лица. Лечение проводили путем введения гиалуронидазной мази ионофорезом в течение 10 дней, каждодневными процедурами. Повторный курс лечения проводился с четырехнедельным интервалом. Оценку состояния рубца осуществляли по “шкале оценки Ванкуве-

ра”, которая учитывает васкуляризацию, пигментацию и подвижность рубца, боль и зуд.

Результаты исследования показали, что при лечении гиалуронидазной мазью значительно улучшаются функциональные и косметологические показатели рубцовой ткани. До лечения общий средний балл составлял $8,1 \pm 0,35$, после первого курса лечения - $5,14 \pm 0,9$, а после второго курса - $0,85 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). Использование гиалуронидазной мази может быть рекомендовано также при операциях пластической хирургии для предупреждения формирования постоперационных рубцов.

რეზიუმე

ჰიალურონიდაზის მაღამო ჰიპერტროფიული ნაწიბურების მკურნალობისათვის

¹მ. ალიბეგაშვილი, ¹მ.ლოლაძე, ¹ტ.გაბისონია, ³გ.გაბისონია, ²დ.ციციშვილი

¹გ.ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი; ²ესთეტიკური მედიცინის კლინიკა „ქალი და ჯანმრთელობა“, თბილისი; ³ქართულ-ამერიკული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

შესწავლილია მიკრობული ჰიალურონიდაზის სამკურნალო პრეპარატის “ბილიდაზა” საფუძველზე შექმნილი ჰიალურონიდაზის მაღამოს ეფექტურობა პოსტოპერაციული ჰიპერტროფიული ნაწიბურების მკურნალობაში. ჰიალურონიდაზის შემცველი პრეპარატები ფართოდ გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში. კვლევაში ჩართული იყო სახის სხვადასხვა ნაწილში ოპერაციის შემდგომი ჰიპერტროფიული ნაწიბურის მქონე 14 პაციენტი. ჰიალურონიდაზის მაღამოს შეყვანა ხდებოდა იონოფორეზის საშუალებით. პაციენტებს მკურნალობა უტარდებოდა ყოველდღიური პროცედურებით 10 დღის განმავლობაში. მკურნალობის განმეორებითი კურსი ტარდებოდა 4-კვირიანი შუალედით. ნაწიბურის შეფასება ხდებ-

ოდა პიგმენტაციის, ვასკულარიზაციის, ძვრადობის, სიმაღლის, ასევე ტკივილისა და ქავილის მიხედვით „ვანკუვერის შეფასების სკალის“ შესაბამისად. გამოკვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ჰიპერტროფიული ნაწიბურების ჰიალურონიდაზის მაღამოთი მკურნალობა მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ნაწიბურის ქსოვილის როგორც ფუნქციურ, ასევე კოსმეტიკურ მახასიათებლებს. მკურნალობამდე შეფასების საშუალო ჯამური ქულები შეადგენდა $8,1 \pm 0,35$ -ს, მკურნალობის ერთი კურსის შემდეგ - $5,14 \pm 0,9$ -ს, ხოლო მკურნალობის ორი კურსის შემდეგ - $0,85 \pm 0,9$ -ს ($p < 0,001$). ჰიალურონიდაზის მაღამოს გამოყენება ასევე შეიძლება პლასტიკური ოპერაციის შემდგომი ნაწიბურების წარმოქმნის საწინააღმდეგოდ.

PREVALENCE OF PAH MUTATIONS IN GEORGIAN PKU PATIENTS COMPARED TO MOST FREQUENT PAH MUTATIONS IN EUROPEAN POPULATIONS

^{1,2,4} Agladze D., ³ Iordanishvili S., ⁴ Margvelashvili L., ³ Kldiashvili E., ^{2,5} Kvlividze O.

¹Research Institute of Clinical Medicine, Tbilisi; ²School of Medicine, New Vision University;

³Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy; ⁴Pediatric Surgery Center (KidCo), Tbilisi;

⁵Georgian Foundation for Genetic and Rare Diseases (GeRaD), Tbilisi, Georgia

Metabolic disorders (MD) are often life-threatening health conditions, which are caused by deficiency or absence of various metabolic enzymes. Majority of MD are from the group of inherited metabolic diseases (IEM). Metabolic disorders differ in types of inheritance pattern. The incidence of MD can vary in different populations. Because of diversity of MD, it is necessary to provide personalized treatment plans for patients. Phenylketonuria (PKU) is

one of the most frequent metabolic disorders in the world. In Georgian population its frequency is 1:6060 newborns (Table 1). For European countries the frequency is 1:10000 [1,8,10].

The biggest step in diagnostics of PKU was the discovery of PAH gene and PAH mutations. Population studies described different mutations and their frequencies for various populations. Studies have revealed more than 900 different mutations in PAH gene [5].

Table 1. Total number of annual births and PKU newborns in Georgia

Year	Total newborns	PKU newborns
2004	40388	8
2005	43574	8
2006	44965	11
2007	47464	6
2008	53519	13
2009	59053	6
2010	60021	6
2011	55271	9
2012	56464	11
2013	56845	9
2014	58777	8
2015	60408	10
2016	56149	6
2017	52799	10
2018	42652	8
2019	47903	9

Table 2. Mutation locations on PAH gene

Mutation Type	Location on PAH
R408W;Y414C;A403V	Ex12
R252W;P281Q;R243Q;E280K;R261Q;P281L	Ex7
L48S;R53H	Ex2
IVS12+1G>A	int12
IVS10-11G>A	int10
S349P	Ex10
V388M;E390G	Ex11
S67P	Ex3
R178Q	Ex6
L165T;R158Q	Ex5

PKU causes delay of mental developmental stages and other neurological disorders in untreated patients. Symptoms also include pigment deficiency of the skin and eye, seizures and microcephaly. In most countries PKU is diagnosed through newborn screening programs, which test the patients' blood for various metabolic and genetic disorders. The list of tested disorders can vary for different countries. Metabolic screening allows to start the treatment before the symptoms appear. Early diagnosis is a key element for successful treatment of PKU [2-4].

Clinical manifestation of PKU depends on mutation type. Mutations can differ from each other by clinical manifestation, enzyme activity and amount. For diagnostics of PAH mutation, mostly molecular methods are used [6,7].

PKU is inherited through autosomal recessive pattern. Mutations on both alleles are necessary for symptoms to develop. Correlation between the genotype and the phenotype is also an important consideration. Different mutations can have different impact on the disease development and its severity. Mutations in same gene can cause classic, moderate and mild forms of disease. The genotype/phenotype correlation is very complex for

MD. Gene expression and gene interaction is also an important factor. Different family members with same mutations can develop different levels of symptom severity and different types of clinical manifestation. Symptom development can also depend on the environmental factors [11-13].

Phenylalanine (Phe) is an essential amino acid. A non-essential amino acid tyrosine is produced from Phe metabolism. This metabolic pathway is necessary for production of epinephrine, norepinephrine and melanin. Therefore, Phe is an important amino acid for mental development. Phe was first extracted in 1879 and was synthesized artificially for the first time in 1882. Phe is one of 20 amino acids which are encoded by the standard genetic code for construction of proteins [14-17].

During infancy PKU patients do not differ from the healthy infants, but symptoms appear with time. Affected infants have light skin and eye color. Hyperactivity is one of the possible symptoms in PKU. 2 out of 3 patients develop mental developmental delay. 1 out of 4 patients develop seizure episodes which are hard to treat. Possible symptoms include tremor, microcephaly and liver deficiency [18,19].

In Georgia newborn screening is mandatory. Phe is measured in dry blood spot which is collected after first 24-72 hours of life. By the national guideline normal Phe value in healthy individual is <120 µmol/L. Early diagnosis is crucial for optimal outcome. It is important to prevent the incidence of the disorder in same family. Prenatal diagnostic of the disease is available through noninvasive methods. Molecular genetic methods are considered the golden standard for PKU diagnostics [20-22].

PKU is divided in groups depending on the severity of symptoms and the *PAH* enzyme activity, which is determined by mutation type. Mutations are divided in 3 groups: mild, moderate and classic. Mutations are described in databases by their clinical manifestation [23,24].

The main goal in treatment is to keep Phe levels in normal range (20-120 µmol/L). This is achieved by a restricted diet, which must be maintained during life. Diet therapy starts immediately after the diagnosis. Treated patients remain healthy mentally as well as physically. Elevation of blood Phe level damage brain and can cause impairment in thinking and decision making, as well as social and emotional problems. If diet is not maintained permanently, the symptoms become severe and chronic [25-27].

PKU frequency differs by the country and region. In Europe the incidence of PKU is around 1:10000 newborns, but in some European countries the numbers are higher. In Turkey the frequency is 1:6500 newborns. Finland has a lower frequency of 1:100000. In Georgia frequency of PKU is 1:6060 newborns. Screening for PKU in Georgia started in 2004 [28-30].

In this study we reviewed literature to determine the most common *PAH* mutations in Europe. The aim of the study is to determine the frequencies of these mutations in Georgian population and make comparisons with the European population. Study results are used to confirm or deny the similarities between Georgian and European *PAH* gene mutations and therefore suggest whether European panels are suitable for genotyping Georgian PKU patients.

Material and methods. First step of the study was to determine the most frequent European *PAH* mutations through literature data. Countries include: Germany, Netherlands, Belgium, Switzerland, France, Austria, Poland, Estonia, Lithuania, Czech Republic, Slovakia, Russia, Ukraine, Romania, Hungary, Denmark, Finland, Sweden, Norway, Island, Great Britain, North Ireland, Croatia, Serbia, Greece, Italy, Spain, Portugal, Turkey, Azerbaijan and Armenia [31-40]. Using data of the mentioned countries most common 20 *PAH* mutations were determined (Table 3).

Biological material was collected from 40 Georgian patients. The study subjects were PKU patients who are registered in Georgian Governmental PKU program. Patients or their legal representatives signed the informed consent about the use of the biological material for the study. Diagnoses of PKU were confirmed by molecular methods.

2 mL venous blood was collected in EDTA tubes. Samples were marked and registered. Blood was frozen at -4°C. DNA was extracted from the blood using PureLink Genomic DNA Kit (ThermoFisher Scientific K181002) according to the manufacturer's manual. DNA concentration was measured and marked on the tubes. Extracted material was frozen at -20°C.

Table 3. Most common mutations per country

Country	Mutation
Germany	R408W; IVS12+1G>A; Y414C; IVS10-11G>A
Netherlands, Belgium	IVS12+1G>A; R261Q; R158Q
Switzerland, France, Austria	R408W; IVS12+1G>A; R261Q, R158Q; IVS2+5G>C
Poland	R408W; IVS10-11G>A; IVS12+1G>A
Estonia	IVS12+1G>A; R261Q; R252W; R158Q; S349P
Lithuania	R408W; R178Q; A403V
Czech Republic, Slovakia	R408W; IVS12+1G>A; R158Q; R261Q; R252W
Russia	R408W; R261Q; P281Q; R252W; R158Q; R261X; R243Q; E280K; IVS10-11G>A
Ukraine	R408W; R158Q; R252W; P281L; Y414C
Bulgaria	R408W; R158Q; IVS10-11G>A; 1089delG
Denmark	R408W; Y414C; IVS12+1G>A
Sweden	R408W; IVS12+1G>A
Norway	R261Q; R408W; Y414C; IVS12+1G>A
Great Britain	R408Q; IVS12+1G>A
Croatia	R408W; P281L; R261Q; E390G
Serbia	L48S; R408W; P281L; E390G; R261Q
Greece	P281L; IVS10-11G>A
Italy	IVS10-11G>A; R261Q; L48S; R158Q
Spain	IVS10-11G>A; A403V; V388M; I165T
Portugal	IVS10-11G>A; R261Q; V388M
Turkey	1066-11G>A R261Q, R252W
Azerbaijan	IVS10-11G>A; S67P; R261Q; R252W
Armenia	IVS10-11G>A; P281L

PCR was conducted using following concentrations: AmpliTaqGold360 (12.5µl), GC Enhancer (2 µl), Primer F (2 µl), Primer R (2 µl), DNA extract (1 µl), Nuclease free water (5.5µl). After amplification, the amplified material was purified with PureLinkPCR Amplification Kit (Thermo Fisher Scientific).

Sanger sequencing was used for detection of *PAH* gene mutations using predesigned primer pairs from ThermoFisher Scientific was used (Table 4). Following concentrations were used: BD Terminator3.1 (1 µl), BDT 5X Buffer (0.5 µl), PrimerF (1 µl), amplified material (3 µl), NFW (4.5 µl). Sequencing reaction material was purified again with BigDye XTerminator purification Kit (Thermo Fisher Scientific). Material was loaded in 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific) for detection.

Finally, the mutations were identified in the resulting data and their frequencies were analyzed.

Results and discussion. *PAH* mutations were detected on all 80 alleles, clinical diagnose of PKU was confirmed in all 40 patients. Detected mutations in Georgian population was: P281L in 37.5%, IVS10-11G>A in 17.5%, R261X in 10%, L48S in 8.75%,

E280K in 5%, R270K in 3.75%, E390G in 3.75% and mutations R252W, IVS12+1G>A, R243Q, R261Q, 1089delG, Y387H, EX5del, IVS7-5T>C, IVS12+1G>A, G171R, IVS2+5G>C each in 1.25% (Table 5). Homozygous forms of PKU were detected in 10 patients. P281L/P281L genotype was detected in 7 patients, IVS10-11G>A/IVS10-11G>A genotype was detected in 3 patients.

The most common mutation from European panel (Table 5) was P281L (37.50%), this mutation is predominant in countries like Croatia, Ukraine, Serbia, Greece, Russia and Armenia. In Armenian and Greek population, it is considered to be the most common *PAH* mutation. Next most frequent mutation is IVS10-11G>A (17.50%) which is most predominant mutation in Greece, Italy, Spain, Portugal, Turkey, Armenia and Azerbaijan. Mutation L48S (8.75%) is common in Serbian and Italian population. E280K (5%) is prevalent in Russia. E390G (3.75%) is common in Russia, Croatia and Serbia. The most frequent mutation for European population is R408W which was not detected in the investigated 80 alleles.

Table 4. Primer pairs (Thermo Fisher Scientific) used in the study

Exon	Pre designed primer pair
12	Hs00126409_CE
11	Hs00126410_CE
7	Hs00735250_CE
6	Hs00126415_CE
5	Hs00746108_CE
3	Hs00817238_CE
2	Hs00552008_CE

Table 5. Frequencies of mutations per allele of Georgian PKU patients

Mutation	N	Frequency
P281L*	30	37.50%
IVS10-11G>A*	14	17.50%
R261X	8	10%
L48S*	7	8.75%
E280K*	4	5%
R270K	3	3.75%
E390G*	3	3.75%
R252W*	1	1.25%
IVS12+1G>A*	1	1.25%
R243Q*	1	1.25%
R261Q*	1	1.25%
1089delG	1	1.25%
Y387H	1	1.25%
EX5del	1	1.25%
IVS7-5T>C	1	1.25%
IVS12+1G>A	1	1.25%
G171R	1	1.25%
IVS2+5G>C	1	1.25%

* - mutations coinciding with the European panel

Thus, from 20 common mutations of European populations 9 were detected in Georgian patients. Accordingly, 11 common European mutation in 80 alleles investigated by us were not detected. At the same time, detection of the PAH Exons 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12 also revealed 9 mutations other than from European panel (Table 5).

Despite this fact, that from 138 today registered PKU patients in Georgia, only 40 (29%) were included in this study, even now it could be suggested that only 9 mutations from the European most frequent mutations panel are suitable for PKU genotyping among Georgian population. At the same time more than half (55 %) of the mutations found in Georgians were not identified as the most common mutations in Europe. This may indicate the necessity in the nearest future for the development of diagnostic panels specific to the Georgian population, including both 9 frequent European PAH mutations and 9 mutations more common for the Georgian population, which will significantly improve the quality of PKU diagnostics in Georgia.

Here, it must be said that the results have been obtained are of an intermediate nature, which propose to continue and complete this research by studying the entire Georgian PKU population.

REFERENCES

1. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. // *J Inher Metab Dis*. 2007;30(4):430–438.
2. Geelhoed EA, Lewis B, Hounsoume D, O’Leary P. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. // *J Paediatr Child Health*. 2005;41(11):575–579.
3. Lord J, Thomason MJ, Littlejohns P, Chalmers RA, Bain MD, Addison GM, et al. Secondary analysis of economic data: a review of cost-benefit studies of neonatal screening for phenylketonuria. // *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(3):179–186.
4. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. // *J Public Health Med*. 1998;20(3):331–343.
5. <http://www.biopku.org/home/pah.asp>
6. Trujillano, Daniel et al. “Accurate molecular diagnosis of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemia using high-throughput targeted sequencing.” // *European journal of human genetics : EJHG* vol. 22,4 (2014): 528-34. doi:10.1038/ejhg.2013.175
7. Blau N, Shen N, Carducci C. Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. // *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(6):655-671. doi:10.1586/14737159.2014.923760
8. Anonymous (2011). The National Information Centre for Metabolic Diseases (NICMD), UK, <http://www.climb.org.uk/pro.htm>.
9. Clarke, J.T.R. (2002). A clinical guide to inherited metabolic diseases. Cambridge, U.K. ; New York : Cambridge University Press, 2nd Edition, pp. 306.
10. Fernandes, J., Saudubray, J.-M., van den Berghe, G., Walter, J.H. (2006). Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 4th Edition, pp.561.
11. NICHD. (2000, updated 2006). Report of the NIH consensus development conference on phenylketonuria (PKU): Screening and management. Retrieved May 15, 2012
12. Trefz FK, Burgard P, König T, et al. Genotype-phenotype correlations in phenylketonuria. // *Clin Chim Acta*. 1993;217(1):15-21. doi:10.1016/0009-8981(93)90233-t
13. Burgard P, Rupp A, Konecki DS, Trefz FK, Schmidt H, Lichter-Konecki U. Phenylalanine hydroxylase genotypes, predicted residual enzyme activity and phenotypic parameters of diagnosis and treatment of phenylketonuria. // *Eur J Pediatr*. 1996;155 Suppl 1:S11-S15. doi:10.1007/pl00014222
14. Erlandsen, H. and Stevens, R.C. () The structural basis of phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. - 1999. – 68. – p.p. 103-25
15. Kaufman S. The phenylalanine hydroxylating system. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1993;67:77-264. doi:10.1002/9780470123133.ch2
16. Flatmark T, Stevens RC. Structural Insight into the Aromatic Amino Acid Hydroxylases and Their Disease-Related Mutant Forms. // *Chem Rev*. 1999; 99 (8):2137-2160. doi:10.1021/cr980450y
17. Nelson, D.L., Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. – 2003. - 1.120 p.
18. Podeshakked B, Shemer-Meir L, Harmelin A, et al. Man made disease: clinical manifestations of low phenylalanine levels in an inadequately treated phenylketonuria patient and mouse study. // *Mol Genet Metab*. 2013;110 Suppl:S66-S70. doi:10.1016/j.ymgme.2013.10.006
19. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. // *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162. Published 2017 Oct 12. doi:10.1186/s13023-017-0685-2
20. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GP, Sengers RC. Impaired prenatal and postnatal growth in Dutch patients with phenylketonuria. The National PKU Steering Committee. // *Arch Dis Child*. 1994;71(2):114-118. doi:10.1136/adc.71.2.114
21. Cooperative GH. Prenatal care screening and testing guideline. <https://www.ghc.org/all-sites/guidelines/prenatal.pdf>: Group Health Cooperative 2013. p. 16.
22. Schmidt E, Burgard P, Rupp A. Effects of concurrent phenylalanine levels on sustained attention and calculation speed in patients treated early for phenylketonuria. // *Eur J Pediatr*. 1996;155 Suppl 1:S82-S86. doi:10.1007/pl00014258
23. Gundorova P, Stepanova AA, Kuznetsova IA, Kutsev SI, Polyakov AV () Genotypes of 2579 patients with phenylketonuria reveal a high rate of BH4 non-responders in Russia. // *PLoS ONE*. - 2019. - 14(1): e0211048. <https://doi.org/10.1371/journal>.
24. Human Phenylalanine Hydroxylase Mutations and Hyperphenylalaninemia Phenotypes: A Meta-analysis of Genotype-Phenotype Correlations. Emre Kayaalp, Eileen Treacy, Paula J. Waters, Susan Byck, Piotr Nowacki, Charles R. Scriver Publication: *The American Journal of Human Genetics Elsevier*. December 1997
25. Weglage J, Pietsch M, Feldmann R, et al. Normal clinical outcome in untreated subjects with mild hyperphenylalaninemia. // *Pediatr Res*. 2001;49(4):532-536. doi:10.1203/00006450-200104000-00015
26. Channon S, Goodman G, Zlotowitz S, Mockler C, Lee PJ. Effects of dietary management of phenylketonuria on long-term cognitive outcome. // *Arch Dis Child*. 2007;92(3):213-218. doi:10.1136/adc.2006.104786
27. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline // *Genet Med*. 2014;16(2):188-200. doi:10.1038/gim.2013.157
28. Gundorova, Polina et al. “Molecular-genetic causes for the high frequency of phenylketonuria in the population from the North Caucasus // *PloS one* vol. 13,8 e0201489. 1 Aug. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0201489
29. Hardelid, P & Cortina-Borja, Mario & Munro, A & Jones, H & Cleary, Maureen & Champion, M & Foo, Y & Scriver, C & Dezateux, Carol. (2008). The Birth Prevalence of PKU in Popu-

lations of European, South Asian and Sub-Saharan African Ancestry Living in South East England. *Annals of human genetics*. 72. 65-71. 10.1111/j.1469-1809.2007.00389.x.

30. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004 [published correction appears in *J Inher Metab Dis*. 2008 Jun;31(3):469].

31. Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. // *Hum Mutat*. 2003;21(4):345-356. doi:10.1002/humu.10192

32. Aulehla-Scholz C, Heilbronner H. Mutational spectrum in German patients with phenylalanine hydroxylase deficiency. // *Hum Mutat*. 2003;21(4):399-400. doi:10.1002/humu.9116

33. Van der Sijs-Bos, C.J., Diepstraten, C.M., Juyn, J.A., Plaisier, M., Giltay, J.C., van Spronsen, F.J., Smit, G.P., Berger, R., Smeitink, J.A., Poll-The, B.T., Ploos van Amstel, J.K. (1996). Phenylketonuria in The Netherlands: 93% of the mutations are detected by single-strand conformation analysis. // *Hum. Hered*. 46, 185-190.

34. Jaruzelska, J., Matuszak, R., Lyonnet, S., Rey, F., Rey, J., Filipowicz, J., Borski, K., Munnich, A. (1993). Genetic background of clinical homogeneity of phenylketonuria in Poland. // *J. Med. Genet*. 30, 232-234.

35. Lilleväli H, Reinson K, Muru K, et al. Hyperphenylalaninaemias in Estonia: Genotype-Phenotype Correlation and Comparative Overview of the Patient Cohort Before and After Nation-Wide Neonatal Screening. // *JIMD Rep*. 2018;40:39-45. doi:10.1007/8904_2017_61

36. Polak E, Ficek A, Radvanszky J, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in the Slovak population: genotype-phenotype correlations and genotype-based predictions of BH4-responsiveness. // *Gene*. 2013;526(2):347-355.

37. Hirofumi Sueoka · Andrey Moshinetsky Masayoshi Nagao · Shunzo Chiba. // *J Hum Genet* (1999) 44:368-371

38. Trunzo R, Santacroce R, D'Andrea G, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in south Italy: Genotype-phenotype correlations, identification of a novel mutant PAH allele and prediction of BH4 responsiveness. // *Clin Chim Acta*. 2015;450:51-55. doi:10.1016/j.cca.2015.07.014

39. Hofman KJ, Antonarakis SE, Missiou-Tsangaraki S, Boehm CD, Valle D. Phenylketonuria in the Greek population. Haplotype analysis of the phenylalanine hydroxylase gene and identification of a PKU mutation. // *Mol Biol Med*. 1989;6(3):245-250.

40. Kostandyan N, Britschgi C, Matevosyan A, et al. The spectrum of phenylketonuria genotypes in the Armenian population: identification of three novel mutant PAH alleles. // *Mol Genet Metab*. 2011;104 Suppl:S93-S96. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.006

SUMMARY

PREVALENCE OF PAH MUTATIONS IN GEORGIAN PKU PATIENTS COMPARED TO MOST FREQUENT PAH MUTATIONS IN EUROPEAN POPULATIONS

^{1,2,4} Agladze D., ³ Iordaniashvili S., ⁴ Margvelashvili L., ³ Kldiashvili E., ^{2,5} Kvlividze O.

¹Research Institute of Clinical Medicine, Tbilisi; ²School of Medicine, New Vision University; ³Petre Shotadze Tbilisi Medical Academy; ⁴Pediatric Surgery Center (KidCo), Tbilisi; ⁵Georgian Foundation for Genetic and Rare Diseases (GeRaD), Tbilisi, Georgia

The aim of the study was to compare Georgian PAH mutation spectrum to the most frequent European mutations.

Population study publications were reviewed and 20 most

frequent European PAH mutations were determined. Mutations were detected in 40 Georgian PKU patients using Sanger sequencing.

PAH mutations were detected on all 80 alleles, clinical diagnose of PKU was confirmed in all 40 patients. Detected mutations in Georgian population was: P281L in 37.5%, IVS10-11G>A in 17.5%, R261X in 10%, L48S in 8.75%, E280K in 5%, R270K in 3.75%, E390G in 3.75% and mutations R252W, IVS12+1G>A, R243Q, R261Q, 1089delG, Y387H, EX5del, IVS7-5T>C, IVS12+1G>A, G171R, IVS2+5G>C each in 1.25%.

Study revealed that the most common Georgian PAH mutations spectrum differs from the European one. 9 out of 18 detected mutations coincide with the European panel. At the same time more than half (55%) of the mutations found in Georgians were not identified as the most common mutations in Europe.

These findings may indicate the necessity for the development of diagnostic panels specific to the Georgian population, including both 9 frequent European PAH mutations and 9 mutations more common for the Georgian population, which will significantly improve the quality of PKU diagnostics in Georgia. The results have been obtained are of an intermediate nature, which propose to continue and complete this research by studying the entire Georgian PKU population.

Keywords: PAH gene, PKU, mutation spectrum, Georgian PKU patients, frequent mutations.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫХ ДЛЯ ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЫ РАН МУТАЦИЙ СРЕДИ ГРУЗИНСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

^{1,2,4}Агладзе Д.Ш., ³Ирданишвили С.А.,
⁴Маргвелашвили Л.В., ³Клдиашвили Е.Т.,
^{2,5}Квливидзе О.А.

¹НИИ клинической медицины, Тбилиси; ²Нью Вижен Университет, Школа медицины, Тбилиси; ³Тбилисская медицинская академия им. П. Шотадзе; ⁴Центр педиатрической хирургии KidCo; ⁵Грузинский Фонд генетических и редких заболеваний, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилось сравнение спектра мутаций в гене PAH у грузинских пациентов с фенилкетонурией с наиболее частыми европейскими мутациями.

Проанализированы публикации популяционных исследований, определены 20 наиболее частых европейских мутаций в гене PAH. В грузинской популяции исследованы 40 грузинских пациентов с фенилкетонурией (ФКУ) путем секвенирования по Сэнгеру.

Клинический диагноз ФКУ подтвержден у всех 40 пациентов. PAH мутации выявлены в 80 исследуемых аллелях. Обнаруженные мутации в грузинской популяции распределены следующим образом: P281L - у 37,5%, IVS10-11G>A - в 17,5%, R261X - в 10%, L48S - в 8,75%, E280K - в 5%, R270K и E390G - в 3,75% случаев. Мутации R252W, IVS12 + 1G> A, R243Q, R261Q, 1089delG, Y387H, EX5del, IVS7-5T> C, IVS12 + 1G> A, G171R, IVS2 + 5G> C выявлены в 1,25% случаев каждая.

Исследование показало, что спектр наиболее распространенных PAH мутаций в Грузии несколько отличается от европейского: 9 из 18 обнаруженных в Грузии мутаций совпадают с европейской панелью. В то же время более поло-

вины (55%) мутаций, выявленных нами, не входят в список самых распространенных европейских мутаций.

Полученные результаты указывают на необходимость разработки диагностических панелей, специфичных для населения Грузии, включающих как 9 частых европейских мутаций PАН, так и 9 мутаций, более характерных для населения Грузии, что значительно улучшит качество диагностики ФКУ в стране. Полученные результаты носят промежуточный характер, что предполагает продолжение и завершение данного исследования путем изучения всей грузинской ФКУ популяции.

რეზიუმე

ვეროპაში გამოვლენილი ყველაზე ხშირი PАН მუტაციების სიხშირის შეფასება ქართულ პოპულაციაში ფენილკეტონურიით

^{1,2,4}დ. აგლაძე, ³ს.იორდანიშვილი, ⁴ლ.მარგველაშვილი, ³ე.კლდიაშვილი, ^{2,5}ო.ქვლივიძე

¹კლინიკური მედიცინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; ²ნიუ ვიუენ უნივერსიტეტი, მედიცინის სკოლა; ³პეტრე შოთაძის სახ. თბილისის სამედიცინო აკადემია; ⁴პედიატრიული ქირურგიის ცენტრი KidCo, თბილისი; ⁵გენეტიკური და იშვიათი დაავადებების საქართველოს ფონდი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ქართული PАН მუტაციების სპექტრის შედარება ყველაზე ხშირ ვეროპულ მუტაციებთან.

ჩატარდა პოპულაციური კვლევების მიმოხილვა და გამოვლინდა 20 ყველაზე ხშირი ვეროპული PАН მუტაცია. ქართული პოპულაციის PАН მუტაციები იყო იდენტიფიცირებული სენგერის სეკვენირების მეთოდით.

გამოკვლეულ 40 პაციენტში ფენილკეტონურიით (PKU) გამოვლენილი მუტაციები განაწილდა შემდეგნაირად: P281L - 37.5%, IVS10-11G>A - 17.5%, R261X - 10%, L48S - 8.75%, E280K - 5%, R270K - 3.75%, E390G - 3.75%. R252W, IVS12+1G>A, R243Q, R261Q, 1089delG, Y387H, EX5del, IVS7-5T>C, IVS12+1G>A, G171R, IVS2+5G>C მუტაციებისგან თითოეული დაფიქსირდა შემთხვევების 1.25%-ში.

კვლევამ აჩვენა, რომ ქართული პოპულაციისათვის დამახასიათებელი PАН მუტაციების სპექტრი განსხვავდება ვეროპულისგან. 18-დან მხოლოდ 9 გამოვლენილი მუტაცია ემთხვევა ვეროპულ პანელს. ამავდროულად, ნახევარზე მეტი (55%) მუტაციებისა, რომელიც გამოვლინდა ქართულ პოპულაციაში, არ შედის ვეროპული პოპულაციისათვის დამახასიათებელ 20 ყველაზე ხშირ მუტაციების სიაში.

აღნიშნული შედეგები მიანიშნებს სპეციფიკური სადიაგნოსტიკო პანელის შემუშავების აუცილებლობაზე, რომელიც გამოყენებული იქნება ქართული პოპულაციისათვის, აღნიშნულ პანელში შევა როგორც 9 ყველაზე ხშირი ვეროპული მუტაცია, ასევე 9 მუტაცია, რომელიც გამოვლინდა ქართულ პოპულაციაში, რაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს ფენილკეტონურიის დიაგნოსტიკას საქართველოში. მიღებული შედეგები არის შეუადგური ხასიათის, შესაბამისად, კვლევის გაგრძელება მთლიანი PKU პოპულაციაში მნიშვნელოვანია.

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ АДАПТАЦИИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ КЛАССОВ ПЕСТИЦИДОВ

Аширбеков Г.К.

Международный казахско-турецкий университет им. К.А. Ясауи, стоматологический факультет, кафедра патологии человека, Туркестан, Казахстан

В практике агропромышленного комплекса в последние годы большое значение приобретает комбинированная обработка сельскохозяйственных культур смесью из пестицидов, относящихся к различным химическим классам и обладающих разным типом действия [1]. Этот агротехнический прием позволяет расширить спектр действия пестицидов, сокращает рабочее время и материальные затраты, предотвращает загрязнение окружающей среды.

Применение комбинированных смесей из пестицидов может непосредственно или опосредованно вызывать различные расстройства в организме человека и животных [2]. Известно, что в зависимости от дозы и продолжительности воздействия смесь одних и тех же веществ может оказывать на организм различный по своему характеру эффект [3]. К основным видам комбинированного действия относятся эффекты суммирования или аддитивного действия, потенцирования или синергизма и антагонизма применяемых пестицидов [4].

Попадая в кровь, пестициды распределяются в организме неравномерно. Препараты, хорошо растворимые в липидах и жирах, обычно в больших количествах проникают в нервную ткань и в ряде случаев оказывают преимущественное влияние на центральную нервную систему. Различные органы и ткани неодинаково чувствительны к действию различных пестицидов [5].

В настоящее время особый интерес ученых вызывает нейротоксическое действие синтетических пиретроидных инсектицидов, представителем класса которых является препарат суми-альфа. Показано, что инсектициды имеют низкую токсичность, однако вызывают тяжелые нейротоксические симптомы при кумуляции в нервной системе [6].

Никотин является одним из основных токсичных компонентов табака (табачная пыль). Исследователями установлено [7], что образцы табачной пыли содержат такие макро- и микроэлементы, как кремний, кальций, барий, стронций, магний, титан, олово, никель, медь, цирконий, цинк, хром,

натрий, калий, литий, фосфор, железо, ванадий, серебро, бор, висмут и кобальт.

Влияние хлорпроизводных феноксикислот, к которым относится гербицид лонтрим, на организм теплокровных животных и человека по сей день не изучено. В экспериментах установлено, что при интоксикации гербицидами этой группы происходит снижение уровня обменных процессов, нарушение функций эндокринных желез, в частности, коры надпочечников и щитовидной железы, и нервной системы [8]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе появились сообщения о производственных отравлениях лонтримом различной степени тяжести. Установлены основные пути попадания яда в организм – ингаляционный и через кожу.

Учитывая вышеизложенное и актуальность проблемы оздоровление населения отсутствие сведений о влиянии комплекса пестицидов на регуляторную функцию нервной системы организма, целью исследования явилось выявление особенностей развития функционально-гуморальных нарушений у животных при действии пестицидов различных классов.

Материал и методы. В экспериментах использованы беспородные белые крысы, мыши и кролики. При работе с животными соблюдались нормы «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Исследования проводились с внутрижелудочным введением пестицидов суми-альфа, табачной пыли и лонтрима в течение 4 месяцев, с определением интегральных (электрофизиологических, физиологических) и биохимических показателей. Суми-альфа вводили в дозе 20% от ЛД₅₀ – 15 мг/кг (LD₅₀=75 мг/кг), лонтрим - 134 мг/кг (LD₅₀=670 мг/кг) и табачную пыль из расчета 3 мг/кг массы тела животных. Контрольных животных поили подсолнечным маслом в эквивалентных количествах. Восстановительный период составил 1 месяц. Все показатели изучены спустя 30 дней после прекращения воздействия пестицидов для изучения динамики восстановительных процессов.

Подпороговый импульс исследовали прибором СПП-01м, предназначенным для определения суммационно-порогового показателя у мелких лабораторных грызунов.

Тест «открытое поле» проводили в ограниченном пространстве с непрозрачными бортами, высотой 60 см, размерами 70x50 см, разделенными на квадраты, в каждом из которых в середине находилось отверстие-норка для заглядывания диаметром 2 см. Регистрация показателей поведенческих реакций осуществлялась визуально в течение 2 минут.

Для определения физической выносливости на крысах проводилась проба с плаванием. Каждому животному давали нагрузку, составляющую 10-12% от веса тела – подвешивали грузик на основание хвоста. Учитывали время плавания в бассейне с водой до первого зависания.

Показатели мышечной работоспособности животных, оценивали пробой с «поднятием грузиков».

Изучение состояния вегетативной регуляции проводили с использованием известного глаз-сердечного рефлекса по Ашнеру на кроликах. При этом подсчет частоты сердечных сокращений проводили в покое, после кратковременного надавливания на глазные яблоки и в течение 40-секундного надавливания.

Биохимические показатели крови определяли посредством общеиспользуемых лабораторных методов исследования. Определяли активность холинэстеразы (КФ. 3.1.1.7),

содержание триглицеридов (TG 50), глюкозы (GLU 250 ES), общих липидов (TL 180) ПНД 50-423-82, общего белка (450С TP 450 S), кальция в крови как у контрольных, так и у опытных животных с применением стандартного набора реактивов Био-ЛА-Тест® PLIVA-Lachema на спектрофотометре Amersham Biosciences «Ultrospec® 3300» (СТРАНА ПРОИЗВОДИТЕЛЬ) в ультрафиолетовой и видимой частях спектра.

Статистическая обработка материала проводилась с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. После 4-месячного воздействия суми-альфа в сыворотке крови у опытных крыс активность холинэстеразы незначительно увеличилась, составив 158,24±10,94 мккат/л, уровень триглицеридов, кальция, общих липидов снизился до 2,14±0,18 ммоль/л, 2,05±0,53 ммоль/л, 6,55±0,82 г/л, соответственно с достоверностью различий p<0,01 к контролю (активность холинэстеразы колебалась в пределах 156,2±9,91 мккат/л, уровень триглицеридов 3,26±0,79 ммоль/л, кальция - 2,83±0,87 ммоль/л, общих липидов - 7,65±0,48 г/л). Содержание глюкозы возросло на 11% в сравнении с контрольной группой (6,41±0,57 ммоль/л); общий белок оставался на том же уровне – 70,5±3,75 г/л.

После восстановительного периода активность холинэстеразы и уровень триглицеридов снизились до 144,24±8,94 мккат/л и 0,41±0,06 ммоль/л, соответственно, содержание кальция, глюкозы и общего белка увеличилось до 0,75±0,125 ммоль/л, 9,87±0,354 ммоль/л и 84,4±4,79 г/л, соответственно, в сравнении с данными контрольной группы. Содержание общих липидов в крови сохранилось на уровне 7,92±0,49 г/л, что соответствует их содержанию при интоксикации.

У опытных кроликов уровень всех биохимических показателей крови на протяжении 4 месяцев интоксикации снижался от 10 до 34% в сравнении с контрольными величинами. После восстановительного периода данная тенденция сохранилась – уровень снижался уже на 20-50%, что указывает на низкую резистентность организма животных к действию пестицидов.

При воздействии на опытных крыс взвесью из табачной пыли изучаемые биохимические показатели (активность холинэстеразы, уровень триглицеридов, глюкозы, кальция, общего белка и липидов) увеличились на 35-90%, в то время как после восстановительного периода активность холинэстеразы и уровень триглицеридов снизились на 30%, с достоверностью различия p<0,001 или на 40%, а содержание глюкозы, кальция, общего белка (81,7±4,6 к 67,6±3,63) и липидов в крови (9,8±0,36 к 8,3±0,46) наоборот увеличилось, на 3-36% в сравнении с контрольными данными.

Исследование сыворотки крови опытных кроликов показало, что активность холинэстеразы, уровень триглицеридов, глюкозы, кальция и липидов увеличился на 109%, 124%, 114%, 129% и 113%, соответственно, а содержание общего белка незначительно понизилось в сравнении с контролем. После восстановительного периода соотношение некоторых показателей вернулось к исходному состоянию, только содержание глюкозы и общих липидов оставалось пониженным на 15%, с достоверностью различия p<0,001, а уровень белка увеличился на 26%.

После 4-месячного введения лонтрима у опытных крыс в сыворотке крови активность холинэстеразы и белка в крови увеличилась на 178% и 136%, соответственно, параллельно со снижением уровня триглицеридов, глюкозы, кальция и общих липидов от 20% до 30% в сравнении с контролем.

После восстановительного периода, наоборот, уровень кальция и глюкозы увеличился на 25% и 35% ($p < 0,001$), остальные показатели (активность холинэстеразы - $167,3 \pm 10,51$ к $169,7 \pm 10,68$ мккат/л, общий белок - $57,7 \pm 2,94$ к $65,1 \pm 3,45$ и общие липиды - $6,65 \pm 0,58$ к $8,2 \pm 0,47$ г/л) понизились на 2-20% в сравнении с контрольными данными.

Таким образом, максимальная концентрация холинэстеразы и триглицеридов отмечена при действии лонтрима; общих липидов, глюкозы, кальция и общего белка - после действия табачной пыли. 30-суточное восстановление понизило активность холинэстеразы, глюкозы и триглицеридов после действия табачной пыли и лонтрима, кальция - после интоксикации суми-альфой. Лишь в содержании общего белка и липидов изменения были незначительными.

При комбинированном воздействии смеси суми-альфа+табачная пыль у опытных крыс в сыворотке крови активность холинэстеразы, триглицеридов, содержания глюкозы, общего белка и липидов были высокими на 20-100% (общий белок и липиды $p < 0,01$ и $0,001$), содержание кальция ($2,0 \pm 0,9$ к $3,2 \pm 0,81$ ммоль/л) значительно понижено в сравнении с контрольными данными.

После восстановительного периода активность холинэстеразы и триглицеридов снизилась на 42% и 37%, соответственно, а содержание других показателей (глюкоза - $9,1 \pm 0,41$ к $6,6 \pm 0,58$, кальций - $2,5 \pm 0,86$ к $2,0 \pm 0,9$ ммоль/л, общий белок - $78,3 \pm 4,4$ к $75,5 \pm 4,2$, общие липиды - $8,0 \pm 0,48$ к $6,9 \pm 0,58$ г/л) снились на 3-38% в сравнении с контролем.

В опытах на кроликах установлено повышение активности холинэстеразы на 110%, уровня триглицеридов на 132%, кальция на 124%, общего белка на 111% и липидов на 163% в сравнении с контрольными данными. После восстановительного периода отмечалось повышение в крови активности холинэстеразы и общего количества липидов на 40% и 45%, а уровень остальных изучаемых показателей находился в пределах нормы.

При интоксикации смесью суми-альфа+лонтрим у животных наблюдали длительное повышение активности холинэстеразы - на 186%, содержания глюкозы на 123%, кальция 104%, общего белка и липидов на 122%, и снижение уровня триглицеридов на 35% с высокой степенью достоверности различия (от $p < 0,02$ до $p < 0,001$) в сравнении с соответствующими показателями контрольных животных.

После восстановления содержание исследуемых показателей (активность холинэстеразы $167,4 \pm 10,52$ к $169,7 \pm 10,68$ мккат/л, глюкоза $8,82 \pm 0,43$ к $10,0 \pm 0,34$, триглицериды $0,46 \pm 1,0$ к $3,26 \pm 0,81$ ммоль/л и общие липиды $7,13 \pm 0,54$ к $8,2 \pm 0,47$ г/л) понизилось на 5-10%, кроме кальция и общего белка в крови, содержание которых увеличилось на 18% и 55%, соответственно, в сравнении с контрольными данными.

После хронического воздействия смесью суми-альфа+табачная пыль+лонтрим у крыс увеличилось количество исследуемых показателей на 13-40% (глюкоза - $8,4 \pm 0,45$ к $6,2 \pm 0,61$, общий белок - $89,6 \pm 5,2$ к $67,6 \pm 3,63$), кроме уровня кальция, который понизился на 20% в сравнении с контролем. После 30-дневного перерыва активность холинэстеразы увеличилась на 10%, глюкозы - на 44% ($p < 0,002$) наряду со снижением уровня других показателей.

Анализ данных показал, что после комплексной интоксикации пестицидами, максимальное увеличение активности холинэстеразы и кальция отмечалось при суми-альфа+лонтрим; триглицеридов и общих липидов - при суми-альфа+табачная пыль; глюкозы и общего белка - при

отравлении тройной смесью. После восстановления минимальное снижение активности холинэстеразы отмечено при комбинации суми-альфа+табачная пыль; триглицеридов, кальция - при одновременном действии 3 пестицидов.

Изучение интегральных показателей выявило, что во время интоксикации суми-альфой в течение 4 месяцев у крыс повышалось количество норковых заглядываний на 30%, вертикальных стоек на 32% и локомоций на 22% в сравнении с усредненными за 4 месяца контрольными данными, принятыми за 100%.

После восстановительного периода у опытных крыс количество вертикальных стоек, локомоций и норковых заглядываний увеличилось в 1,5-2 раза, а время груминга уменьшилось на 14% в сравнении с контролем. У мышей наоборот, двигательная активность снизилась на 49% и 16%, число норковых заглядываний увеличилось на 10% в сравнении с контрольными данными. При этом реакция на подпороговые импульсы у опытных крыс снизилась на 35% в сравнении с контрольными данными, с достоверностью различия $p < 0,001$. У мышей значительно снизилась чувствительность на подпороговые импульсы (на 82%), а физическая выносливость, мышечная сила, частота сердцебиений у кроликов после длительной интоксикации уменьшились в 1,3-1,5 раза.

После интоксикации табачной пылью у крыс значительно увеличились показатели поведенческих реакций: число вертикальных стоек на 49%, локомоций на 28%, время груминга на 55%. И наоборот, у опытных мышей, как более чувствительных к действию токсикантов, данные показатели снижались на 20%, физическая выносливость и чувствительность на подпороговый импульс, а также мышечная сила на 14%, 17% и 20%, частота сердцебиений у кроликов на 23%, с достоверностью различия с контролем $p < 0,001$.

После восстановительного периода у опытных крыс все показатели возросли относительно данных, полученных до восстановительного периода, в среднем, на 25%. У мышей и кроликов данные показатели оставались на том же уровне.

При интоксикации лонтримом, у опытных крыс поведенческая активность возросла на 3%, 15%, 48% и 20%, соответственно данным числа вертикальных стоек, локомоций, норковых заглядываний и времени груминга. У мышей, подвергнутых действию лонтрима, данные показатели состояния высшей нервной деятельности снижались на 38%, 12%, 75% ($p < 0,001$; $0,001$ и $0,001$) и 28%, соответственно, в сравнении с контрольными данными за 4 месяца интоксикации. Физическая выносливость и чувствительность к подпороговым импульсам также снижались в 1,5 раза.

После восстановительного периода, двигательная активность у опытных крыс возросла на 33% и 45% в сравнении с данными, полученными до восстановления, а уровень тревожности и эмоциональной напряженности, о котором судили по числу заглядываний в норки и времени груминга, колебался в пределах контрольных значений. У мышей состояние ухудшалось - любая активность снижалась до минимального уровня.

Таким образом, действие суми-альфа, табачной пыли и лонтрима в малых дозах оказывает стимулирующий эффект на поведенческую активность животных, однако в конце хронической интоксикации у опытных мышей и кроликов отмечалось доминирование пассивно-оборонительного поведения, что указывает на преимущественную кумуляцию пестицида в мозговых структурах. Интоксикация пестицидами увеличивала уровень тревожности и эмоционального

напряжения, снижала физическую выносливость, мышечную силу и чувствительность животных к подпороговым раздражителям. После восстановительного периода отмечалось усиление токсического эффекта при изолированном влиянии пестицидов.

После введения комбинаций суми-альфа+табачная пыль у животных наблюдалось снижение ориентировочно-исследовательской активности на 10% и 40% у крыс, 35% и 60% - у мышей, на фоне усиления реакции груминга – на 70% и 20% соответственно, в сравнении с контрольными данными.

Отмечалось снижение физической выносливости и чувствительности мышей к подпороговым импульсам на 31% и 46%. У опытных кроликов отмечалось урежение частоты сердечных сокращений как в покое, так и после надавливаний на глазные яблоки в сравнении с контрольной группой животных в 1,5 раза.

Спустя 30 суток постконтактного периода двигательная и исследовательская активность у опытных крыс увеличилась на 10% и 37%, соответственно, в сравнении с данными, полученными до восстановления, оставаясь ниже контрольных значений. У мышей все показатели оставались на низком уровне ($p < 0,5$ и $p < 0,001$), которые соответствовали данным до восстановления.

После отравления комплексом суми-альфа+лонтрим у опытных крыс уровень изучаемых интегральных показателей колебался чуть ниже уровня контрольных значений, а после месячного перерыва увеличился на 15-60% в сравнении с данными, полученными в течение интоксикации. У опытных мышей снижение уровня двигательной и исследовательской активности составило 40% и 50% как после 4-месячной заправки, так и после перерыва ($p < 0,001$, $0,001$ и $p < 0,01$), а физическая выносливость и чувствительность к подпороговым импульсам понизилась на 42% и 75%. Следует особо выделить состояние высокой эмоциональной напряженности у мышей после 30-суточного перерыва, когда время груминга выросло в 5 раз в сравнении с контролем.

После воздействия трехкомпонентной смеси у крыс увеличилась двигательная и исследовательская активность в 1,5–2 раза в сравнении с контролем. После 30-суточного перерыва у крыс сохранились гиперактивность, суетливость и рост эмоционального напряжения и снизилась физическая выносливость на 44%, мышечная сила - на 27%, чувствительность к подпороговым импульсам - на 29%, в среднем.

У опытных мышей наблюдалось резкое снижение ориентировочно-исследовательской реакции - на 40% и 70%, на фоне роста эмоциональной напряженности на 20% и 30%. После восстановительного периода состояние улучшилось, однако показатели поведения составили 60–80% от контрольного уровня ($p < 0,02$ и $p < 0,02$).

Установлено, что при действии смеси суми-альфа+табачная пыль на 30–40% снижается двигательная и исследовательская активность и возрастает уровень тревожности. После восстановительного периода состояние животных улучшается, однако уровень интегральных показателей остается ниже контрольных значений. Хроническое действие смеси суми-альфа+лонтрим не оказывает значимого токсического эффекта на уровень поведенческих реакций у крыс, но влияет на функции высшей нервной деятельности более чувствительных к действию токсикантов опытных мышей. Кроме этого, у животных отмечено снижение физической выносливости и чувствительности к подпороговым раздражителям на фоне гипертревожности у мышей как до,

так и после восстановления. Применение тройной смеси пестицидов вызвало усиление поведенческой активности на фоне резкого увеличения уровня тревожности и эмоционального напряжения. Отмечено значительное ухудшение выносливости, силы и чувствительности к подпороговым раздражителям в сравнении с влиянием 2-компонентных смесей.

Для выяснения изолированного и комбинированного действия пестицидов – синтетических пиретроидов, хлорпроизводных феноксикислот и инсектицида растительного происхождения на организм животных изучено состояние интоксикации за 4 месяца как результат хронического отравления, а также отдаленные последствия после месячного перерыва.

Согласно данным производителей пестицидов, инсектицид суми-альфа считается нетоксичным для теплокровных животных, токсичность табачной пыли на животных и человека широко известна, влияние лонтрима, который является смесью из синергических гербицидов, на организм теплокровных животных и человека по сей день не выявлено.

Результаты исследований изолированного действия пестицидов показали более значительное отрицательное влияние табачной пыли на биохимические показатели крови и состояние высшей нервной деятельности животных. В условиях хронического эксперимента наблюдали кумулятивный эффект ввиду многокомпонентности табачной пыли, что привело к значительным нарушениям различных систем организма, сохраняющимся и после восстановительного периода.

Известно, что взаимодействие двух или более химических веществ может приводить к более сильному действию (супрааддитивность, потенцирование, синергизм), чем можно было ожидать на основании аддитивности доз. Сравнительный анализ изолированного и комбинированного воздействия токсикантов показал более высокую степень токсичности 3-компонентной смеси пестицидов по сравнению интегральных и биохимических показателей.

В первую очередь наблюдались различные нарушения центральной и периферической нервной системы экспериментальных животных, в частности, снижение или отсутствие врожденных рефлексов, связанных с ориентировочно-исследовательским поведением и двигательной активностью, нарушение вегетативной регуляции кардиосистемы, быстрое утомление нервных центров, регулирующих нейромышечную передачу возбуждения в синапсах, нарастание эмоциональной напряженности и тревоги, что является характерной особенностью аддитивного эффекта токсикантов и изменение биохимических показателей в крови у экспериментальных животных. Следует отметить, что применение смеси, включающей табачную пыль, вызывает более глубокие поражения функций высшей нервной деятельности, чем действие смеси суми-альфа+лонтрим.

По данным биохимического анализа сыворотки крови подопытных животных выявлено состояние антагонизма 3-х смесей в отношении активности холинэстеразы и кальция; их аддитивный эффект на уровень триглицеридов и общих липидов; явление синергизма действия на уровень глюкозы; отсутствие влияния на уровень общего белка в крови. Характер проявлений интоксикации свидетельствует о возбуждении холинергических структур организма, а также чрезвычайно выраженной способности пестицидов подавлять активность холинэстеразы, что позволяет предположить, что угнетение активности холинэстеразы является одним из основных патогенетических факторов интоксикации.

Столь неоднозначное влияние пестицидов на состояние биохимии крови, в конечном счете, привело к ухудшению общего состояния животных, особенно выраженное при действии 3-компонентной смеси. При этом обнаружилось, что изменения биохимических показателей крови были более глубокими после месячного перерыва, что указывает на пролонгированное действие токсического эффекта пестицидов.

Обнаруженные нарушения функционирования центральной нервной системы разнообразны, чаще они проявлялись в виде астеновегетативного, астеноневротического синдромов, синдрома вегетососудистой дистонии, приобретающих затяжное течение (2–4–5 месяцев). Псевдомнопатический и миастеноподобный синдромы проявились в форме повышенной мышечной утомляемости, снижении физической работоспособности и чувствительности на подпороговые импульсы.

Таким образом, при токсических поражениях центральной нервной системы пестицидами происходит выпадение ряда высших нервных функций, причем страдают разные формы мозговой деятельности – от поведения до регуляции вегетативных и физических показателей. Показано, что нарушения в интегральных показателях, в том числе в ориентировочно-исследовательском поведении и биохимических показателях крови, связаны со степенью влияния интоксикации на нервную систему.

На основании полученных результатов сделаны следующие выводы:

1. Изменения поведенческих реакций, вегетативных и биохимических показателей более выражены при применении смеси пестицидов суми-альфа+табачная пыль+лонтрим. По степени тяжести комбинированные интоксикации распределились в следующей градации: суми-альфа+табачная пыль+лонтрим > суми-альфа+табачная пыль > суми-альфа+лонтрим.

2. Изолированное действие пестицидов суми-альфа, табачная пыль и лонтрим ведет к усилению пассивно-оборонительного поведения, увеличению уровня тревожности и эмоционального напряжения, снижению физической выносливости, мышечной силы и чувствительности животных к подпороговым импульсам, что указывает на нарушение регулирующей роли центральной нервной системы.

3. Угнетение активности холинэстеразы является одним из основных патогенетических факторов интоксикации. Менее выраженное уменьшение содержания триглицеридов, кальция, общих белков и липидов отмечалось при изолированных и комбинированных воздействиях пестицидов суми-альфа, табачная пыль и лонтрим.

4. Хроническая интоксикация смесью суми-альфа+табачная пыль снижает ориентировочно-исследовательскую активность и провоцирует рост уровня тревожности у животных.

5. Длительное действие смеси суми-альфа и лонтрим не оказывает значимого токсического эффекта на уровень поведенческих реакций у крыс, однако снижает физическую выносливость, чувствительность к подпороговым раздражителям, способствует развитию гипертревожности не только в процессе интоксикации, но и в конце постконтактного периода.

6. Применение трехкомпонентной смеси пестицидов вызывает усиление поведенческой активности на фоне гипертревожности и эмоционального напряжения. Отмечено значительное ухудшение физической выносливости, мышечной силы и чувствительности к подпороговым раздражителям в сравнении с влиянием смеси из 2 пестицидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аширбеков Г.К. Возможные изменения патогенетического состояния организма у работников сельского хозяйства при комбинированном отравлении ядохимикатами // «Соврем. пробл. теорет. и клин. медицины» Сб.тр. V-Международ. конф. молодых ученых – медиков стран СНГ. – Алматы, 2003. – С. 9–11.
2. Аширбеков Г.К., Алшериева У.А. Патоморфологическая картина нервной системы при отравлении различными классами пестицидов // Международная конференция, посвященная 70-летию кафедры нервных болезней КазНМУ и 100-летию со дня рождения выдающегося казахского невролога профессора М.Х. Фаризова. Актуальные проблемы неврологии. – Алматы, 2004. – С. 40.
3. Аширбеков Г.К., Байгонова К.С. Комбинированное влияние различных классов пестицидов на некоторые биохимические показатели сыворотки крови у крыс // Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением. – 2005. – № 37. – С. 129–131.
4. Ажиханова Г.Ж., Алшериева У.А., Садилова З.Р., Шарасулова Л.С., Аширбеков Г.К. Некоторые особенности нервно-гуморальной регуляции организма при воздействии различных классов пестицидов // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – 2007. – № 1. – С. 24–27.
5. Садилова З.Р., Базарбаева Ш.Т., Алшериева У.А., Аширбеков Г.К., Сарсенбаева Ж.К., Ажиханова Г.Ж. Состояние нервной системы у животных при комбинированном отравлении различными классами пестицидов // III Съезд врачей и провизоров РК. – Т. II. – Астана, 2007. – С. 205–206.
6. Макашев Е.К., Лукашев А.А., Мустафина М.О., Әжіханова Г.Ж., Әшірбеков Г.К. Пестицидтердің кейбір топтарымен әсер еткеннен кейін қалпына келу кезеңінен сон ақ тышқандардың шартты рефлекстерінің жағдайы. // Гигиена, эпидемиология және иммунобиология. – 2009. – № 2. – С. 47–50.
7. Ashirbekov G.K. Fermentativ activities of condition macro and microelements of wheys bloods in rats at influence of tobacco dust. // Nauka I Studia. – Nr 5 (10) 2008. – Przemysl. – P. 82–86.
8. Байгонова К.С., Сапарбеков М.К., Тьессова-Бердалина Р.А., Аширбеков Г.К. Комбинированное действие суми-альфа и лонтрима. // Сб. II Международной конференции «Медико-социальная реабилитация населения экологически неблагоприятных регионов», посвященной 55-летию Семипалатинской Государственной медицинской академии. – Семей, 2008. – С. 19.

SUMMARY

NEURO-HUMORAL DISORDERS OF THE ADAPTATION SYSTEM UNDER THE ACTION OF CERTAIN CLASSES OF PESTICIDES

Ashirbekov G.

K.A. Yasawi International Kazakh-Turkish University, Department of Human Pathology, Faculty of Dentistry, Turkistan, Kazakhstan

This article shows the isolated and combined effects of pesticides on animals. It is known that depending on the dose and duration of exposure to various xenobiotics, the same substances, different effects can occur in the body. At the same time, the main types of combined action include the effects of summation or additive ac-

tion, potentiation or synergism, as well as antagonism. From here, there may be direct or indirect disorders in humans and animals.

Of great interest is the neurotoxic effect of synthetic pyrethroid insecticides, a representative of which is sumi-alpha. They have been shown to have low toxicity, but have severe neurotoxic symptoms when accumulated in the nervous system. Nicotine is one of the main toxic components of tobacco (tobacco dust).

The influence of chlorinated tenoxtitlan, which include herbicide lontrel on the organism of warm-blooded animals and humans are not yet fully understood. The study found that when intoxicated with herbicides of this group, there is a decrease in the level of metabolic processes, a violation of the functions of the endocrine glands (primarily the adrenal cortex and thyroid gland) and the nervous system.

Taking into account the above, and also taking into account the lack of information about the effect of a complex of pesticides on the adaptive function of the body, this study showed that in the case of combined poisoning of animals, additivity took place.

Keywords: pesticide, sumi-alpha, tobacco dust suspension, herbicide lontrim, animals, biochemical parameters, orientation and behavioral reactions, physical endurance, muscle strength, sensitivity.

РЕЗЮМЕ

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ АДАПТАЦИИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ КЛАССОВ ПЕСТИЦИДОВ

Аширбеков Г.К.

Международный казахско-турецкий университет им. К.А. Ясауи, стоматологический факультет, кафедра патологии человека, Туркестан, Казахстан

Цель исследования - изучение нейротоксического действия синтетических пиретроидных инсектицидов (препарат суми-альфа), основных токсичных компонентов табака (табачная пыль), а также хлорпроизводных феноксикилот (гербицид лонтрим) на развитие функционально-гуморальных нарушений у животных (беспородные белые крысы, мыши и кролики). Исследования проводились с внутрижелудочным введением пестицидов суми-альфа, табачной пыли и лонтрима в течение 4 месяцев, с определением интегральных (электрофизиологических, физиологических) и биохимических показателей. Контрольных животных поили подсолнечным маслом в эквивалентных количествах. Восстановительный период составил месяц. Все показатели динамики восстановительных процессов изучены спустя 30 дней после прекращения воздействия пестицидов. Анализ данных показал, что после комплексной интоксикации пестицидами, максимальное увеличение активности холинэстеразы и кальция отмечалось при суми-альфа+лонтрим; триглицеридов и общих липидов – при суми-альфа+табачная пыль; глюкозы и общего белка – при отравлении тройной смесью. После восстановления минимальное снижение активности холинэстеразы отмечено при комбинации суми-альфа+табачная пыль; триглицеридов, кальция – при одновременном действии 3 пестицидов. Таким образом, действие суми-альфа, табачной пыли и лонтрима в малых дозах оказывает стимулирующий эффект

на поведенческую активность животных, однако в конце хронической интоксикации у опытных мышей и кроликов отмечалось доминирование пассивно-оборонительного поведения, что указывает на преимущественную кумуляцию пестицида в мозговых структурах. Интоксикация пестицидами увеличивала уровень тревожности и эмоционального напряжения, снижала физическую выносливость, мышечную силу и чувствительность животных к подпороговым раздражителям.

რეზიუმე

ადაპტაციის სისტემის ნეირო-ჰუმორული დარღვევები, გამოწვეული ზოგიერთი კლასის პესტიციდების ზემოქმედებით

გ.აშირბეკოვი

კ.იასიუის სახ. საერთაშორისო ყაზახეთ-თურქეთის უნივერსიტეტი, სტომატოლოგიური ფაკულტეტი, ადამიანის პათოლოგიის კათედრა, თურქესტანი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სინთეზური პირეტროიდული ინსექტიციდების - პრეპარატი სუმი-ალფა, თუთუნის ძირითადი კომპონენტების (თუთუნის მტვერი) და ქლორწარმოებული ფენიქსიმეფას (ჰერბიციდ ლონტრინი) ზემოქმედების შესწავლა ფინქციურ-ჰუმორული დარღვევის განვითარებაზე ცხოველებში (უჯიშო თეთრი ვირთაგვები, თაგვები და ბაჭიები).

ცხოველების კუნთებში ხდებოდა პესტიციდების - თუთუნის მტვერის და ლონტრინის, შეყვანა 4 თვის განმავლობაში, ინტეგრალური (ელექტროფიზიოლოგიური, ფიზიოლოგიური) და ბიოქიმიური მაჩვენებლების განსაზღვრით. საკონტროლო ცხოველებს მიეწოდებოდა მზესუმზირის ზეთი, ექვივალენტური რაოდენობით. აღდგენითი პერიოდი მოიცავდა 1 თვეს. აღდგენითი პროცესის დინამიკის მაჩვენებლები შესწავლილი იყო პესტიციდების ზემოქმედების შეწყვეტიდან 30-ე დღეს. მიღებული მონაცემების ანალიზმა გამოავლინა, რომ პესტიციდებით კომპლექსური ინტოქსიკაციის შემდეგ, ქოლინესტერაზის და კალციუმის აქტივობის მატება აღინიშნა სუმი-ალფა+ლონტრინის მიღების დროს; ტრიგლიცერიდების და საერთო ლიპიდების - სუმი-ალფა+თუთუნის მტვერის შემთხვევაში; გლუკოზის და საერთო ცილების - სამმაგი ნაერთით მოწამვლის დროს. აღდგენის შემდეგ ქოლინესტერაზის აქტივობის მინიმალური დაქვეითება აღინიშნა სუმი-ალფა+თუთუნის მტვერის კომბინაციის დროს; ტრიგლიცერიდების და კალციუმის - სამი პესტიციდის ერთდროული მოქმედებისას. ამგვარად, სუმი-ალფა, თუთუნის მტვერი და ლონტრინი მცირე დოზებში ახდენს მასტიმულირებელ ეფექტს ცხოველების ქცევით აქტივობაზე. აუცილებელია აღინიშნოს ასევე, რომ ქრონიკული ინტოქსიკაციის დასრულებისას ექსპერიმენტულ თაგვებს და ბაჭიებს აღენიშნებოდა პასიურ-დამცველობითი ქცევის დომინირება, რაც მიუთითებს უპირატეს კუმულაციაზე თავის ტვინის სტრუქტურებში. პესტიციდებით ინტოქსიკაცია ზრდის შფოთვისა და ემოციური დაძაბულობის დონეს, აქვეითებს ფიზიკურ გამძლეობას, კუნთების ძალას და ცხოველების მგრძობელობას ზღურბლის გამაღიზიანებლისადმი.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИМИ ОШИБКАМИ (ОБЗОР)

¹Цигенгагель О.П., ²Глушкова Н.Е., ¹Самарова У.С., ³Бегимбетова Г.А., ¹Хисметова З.А.

¹НАО «Медицинский университет г. Семей»; ²Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы;
³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) из 421 миллиона ежегодных госпитализаций в мире около 42,7 миллиона неблагоприятных событий происходит по причине медицинских ошибок и ненадлежащей безопасности пациентов [84]. Следует отметить, что медицинские ошибки являются основным источником заболеваемости и ежегодно приводят к финансовым потерям в миллиарды долларов для системы здравоохранения. Исследования, направленные на безопасность пациента, показали, что дополнительная госпитализация, судебные издержки, внутрибольничные инфекции, инвалидность, потеря производительности и медицинские расходы обходятся некоторым странам в 19 миллиардов долларов в год. Таким образом, экономические преимущества с целью повышения безопасности пациентов являются обоснованными [87].

Согласно оценкам ВОЗ, ежегодно в результате медицинского обслуживания происходит не менее 43 миллионов травм, вследствие чего теряется почти 23 миллиона лет жизни по причине инвалидизации (DALY). Подавляющее большинство этих травм и ущербов происходит в развивающихся странах и странах с переходной экономикой и эти цифры, вероятно, будут расти [35].

Несмотря на серьезность и актуальность проблемы, усилия по снижению рисков причинения вреда здоровью пациентов лишь в некоторых странах более или менее адекватны масштабам угрозы их безопасности. В некоторых странах широко используются международные и собственные стандарты аккредитации (JCI, ANAES, CDFYI), вследствие активного применения которых в Соединенных Штатах Америки (США), Австралии, Саудовской Аравии, Германии сформирована система безопасности медицинской деятельности, направленная, в первую очередь, на риск менеджмент [26].

Материал и методы. В исследовании изучены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены изучению распространенности и управлению медицинскими ошибками в Казахстане и за рубежом. В процессе поиска литературы использованы следующие поисковые системы: Эдлит, Pubmed, Gyberlinka, EBSCO, GoogleScholar, по ключевым словам, (медицинская ошибка, медицинский инцидент, нормативно-правовое регулирование). Выявлено 120 публикаций по теме организации и управления медицинскими ошибками, а также их законодательно-правовое регулирование. Из них цели нашего исследования соответствовало 49 публикаций.

Результаты и обсуждение. Медицинская ошибка является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), медицинская ошибка является третьей по значимости причиной смерти в США [22,23]. В рейтинге причин, приводящих к смерти, медицинская ошибка занимает 14 место и представляет нежелательное эмоциональное и экономическое бремя для вовлеченных практикующих медицинских работников, пациентов и их родственников [12].

По данным CDC, от 98 000 до 251 000 госпитализированных пациентов ежегодно умирают в результате

предотвратимых травм в США [16]. В настоящее время в больницах США ежедневно регистрируют около 40 000 случаев причинения вреда здоровью пациентов вследствие медицинских ошибок, что составляет около 15 млн. таких случаев в год [42].

Медицинские ошибки, которые причиняют вред, также известны как предотвратимые неблагоприятные события (AEs) [20]. Отчеты об инцидентах, которые являются добровольными в большинстве случаев, регистрируют лишь небольшую группу медицинских ошибок [13,21,35].

Автор Rubin G. и соавт. [32] разработали систему классификации медицинских ошибок и сообщают, что общий уровень медицинских ошибок составляет 75,6/1000 посещений. В этом отчете также указывается, что ежегодно в мире происходит около 7000 дополнительных смертей из-за медицинских ошибок (2,10 на 100 000 населения).

В Европейском Союзе (ЕС) в каждом десятом случае обращения за медицинской помощью ставят ошибочный диагноз или назначают неправильное лечение. Согласно данным Комиссии ЕС, в Германии каждый год от медицинских ошибок умирают около 25 тыс. немцев. Ежегодно в стране отмечают до 100 тыс. случаев ошибок диагностики, неправильного назначения лекарств и других дефектов оказания медицинской помощи. Число больных, пострадавших от медицинских ошибок, в Канаде составляет 30%, в Австралии - 27%, в Новой Зеландии - 25%, в Германии - 23%, в Великобритании - 22%. Тем не менее, некоторые страны, такие как Греция, Канада, Португалия, Швейцария, Саудовская Аравия сообщают о снижении числа медицинских ошибок. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ежегодно от 3 до 16% госпитализированных пациентов страдают от медицинской ошибки, указывая на значительное бремя причинения вреда пациентам [15].

Следует отметить, что ВОЗ, Институт усовершенствования здравоохранения (ИИ), Европейское агентство по лекарственным средствам и Национальный институт здравоохранения (НИИ) разработали справочные руководства для систем отчетности о случаях госпитализации, призванные содействовать пониманию факторов, повлекших неблагоприятные события. Учитывая необходимость изучения распространённости медицинских ошибок, многие национальные системы и системы отчетности о медицинских ошибках на уровне больниц, такие как Национальная система отчетности и обучения по управлению медицинскими ошибками в Англии и Уэльсе, усовершенствованная система управления медицинскими ошибками в Австралии (AIMS) [19], усовершенствованная система отчетности о медицинских ошибках в Гонконге (AIRS) [20] и проект по сбору медицинской информации о случаях, близких к нежелательным, в Японии [21], достаточно давно используется для сбора сообщений о медицинских ошибках [22].

В медицинских организациях для оценки медицинских ошибок используется стандартный метод анализа основных причин (RCA) [40]. С целью обеспечения систематического анализа человеческих факторов в авиационных происшествиях в военной авиации, Shappell and Wiegmann раз-

работали и утвердили Систему анализа и классификации человеческого фактора (HFACS) [39]. Методология HFACS апробирована в нескольких отраслях [28], включая медицину [6,7].

Модель причинно-следственных связей «2-4» (25 Model) также представляет собой цепочку когнитивного поведения, предложенную Heinrich [11], Bird and Reason [29] на основе причинно-следственных связей и теорий организационного поведения. Эта модель демонстрирует как организационные, так и отдельные факторы, которые способствуют возникновению несчастных случаев в медицине [9].

Изучение различных веб-систем отчетности, разработанных по всему миру, показывает, что существуют специальные системы отчетности, такие как анонимные веб-стандартизированные методы мониторинга [10] и системы сообщений об ошибках лекарств [3], электронная система отчетов о безопасности, которая разработана для лечебных учреждений [18].

Консалтинговая фирма Healthcare Performance Improvement разработала классификацию событий безопасности, которая в настоящее время используется в некоторых больницах США [1] и их методы можно использовать для обнаружения и предотвращения неблагоприятных событий [4,27,33]. Классификация основана на степени вреда, вызванного отклонением от ожидаемой эффективности или уровня оказания медицинской помощи [1].

VigiBase WHO - это самая крупная база данных по безопасности лекарственных средств в мире, в которой хранятся более 20 миллионов сообщений о побочных действиях лекарственных средств, начиная с 1968 года. VigiBase WHO поддерживается Центром ВОЗ по международной программе мониторинга побочных действий лекарственных средств в Упсале (Швеция). Дополнительно отмечено, что VigiBase постоянно обновляется поступающими отчетами [38].

Исследование «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (GBD) 2017 г. является многонациональным проектом, целью которого является предоставление регулярных и последовательных оценок потери здоровья при всех заболеваниях и травмах во всем мире [31].

Разработана концептуальная карта негативных последствий чрезмерного использования медицинских тестов и методов лечения, основанная на фактических данных, которая определила 6 областей: физическое, психологическое, социальное, финансовое, бремя лечения и неудовлетворенность оказанной медицинской помощью [19].

Следует отметить, что пандемия COVID-19, в первую очередь, пагубно повлияла на психологическое и физическое здоровье медицинских работников, которые находились в условиях повышенных психоэмоциональных нагрузок в данный период времени. Кроме того, еще до пандемии число медицинских работников, страдающих от эмоционального выгорания было тревожно высоким — по некоторым исследованиям от 45 до 55%. Национальная академия медицинских наук запустила программу совместного действия по вопросам охраны здоровья медработников и предлагает ряд действенных ресурсов для поддержки соответствующих программ во всех секторах здравоохранения [36].

Почти 26 миллионов медицинских ошибок произошло в странах с низким и средним уровнем дохода. Исследования показывают, что в 2013 году распространенность ошибок лекарств в странах Ближнего Востока составила от 7 до 90% [2].

Некоторые страны бывшего Советского Союза, такие как Российская Федерация и Республика Казахстан не проводят

официальной статистики ввиду отсутствия законодательного закрепления таких понятий, как «медицинская ошибка», «дефект от оказания медицинской помощи», «халатность при оказании медицинской помощи» [41,42]. Страны, которые внедрили инструменты для измерения качества здравоохранения во всех областях медицины, наблюдают уменьшение количества медицинских ошибок. В ранее опубликованных работах учреждения, практикующие сообщения о медицинских ошибках, созданы в Австралии и США в 2000 году, в Соединенном Королевстве в 2003 году и во Франции в 2006 году [17].

В Республике Казахстан обеспечение безопасности пациентов является основной проблемой в процессе внедрения современных биомедицинских и промышленных технологий, тем самым, в рамках оказания качественной медицинской помощи требует системного подхода. Решение затруднено, в первую очередь, отсутствием общепринятых руководящих принципов для классификации и сообщения о медицинских ошибках и причин их возникновения. Недостаточно изучены ключевые факторы, влияющие на безопасность пациентов. Отсутствуют методики измерения и мониторинга уровня безопасности пациентов, что часто делает судебные решения необъективными [40].

Лекарственные взаимодействия (ЛВ) являются значимой и по сей день недостаточно признаваемой причиной медицинских ошибок и издержек для системы здравоохранения Казахстана. Изучена распространенность и структура ЛВ в больницах Западного Казахстана. Проведен ретроспективный анализ фармакотерапии на систематической выборке объемом 730 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пролеченных в больницах городов Актобе, Уральск, Атырау в 2014 году. Потенциально опасные и значимые ЛВ определялись в базе данных Drug Interaction Checker (FDA). Выявлена высокая распространенность потенциально опасных ЛВ – 53,8% (95% ДИ 50,9–58,3) и значимых ЛВ – 88,1% (95% ДИ 85,5–90,3). Установлено, что 53,8% пациентов получали хотя бы одну потенциально опасную комбинацию. Выявлено влияние возраста старше 65 лет (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,4–2,5) на наличие потенциально опасных лекарственных взаимодействий. Побочные эффекты лекарственных препаратов диагностированы у 4,1% пациентов, они чаще наблюдались в группе пациентов с большим количеством назначенных лекарств ($p=0,001$) [47].

Наряду с вузами – партнерами Великобритании, Украины, Вьетнама, Швеции, Греции, Чехии и Казахстана АО «Медицинский университет Астана», НАО «Медицинский университет Караганды» с 2015 года участвуют в международном грантовом проекте «Обучение во избежание медицинских ошибок – TAME» в рамках Европейской программы Erasmus+. Целью проекта является внедрение инновационного метода обучения для предотвращения медицинских ошибок [44].

Впервые с января 2012 года на всей территории Казахстана внедрены автоматизированные программы по проведению экспертной оценки качества стационарной помощи на основе порталного решения «Система управления качеством медицинских услуг» (СУКМУ) и «Электронный регистр стационарного больного» (ЭРСБ). В соответствии с нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Казахстан определена функция Республиканского центра развития здравоохранения (РЦРЗ) ежедневно проводить оценку 10% пролеченных случаев, подлежащих оплате с автоматической

выборкой целевых групп и случаев, подлежащих контролю качества: случаев осложнений, в том числе послеоперационных, с исходами заболевания «ухудшение», «без перемен» и расхождения клинического и морфологического диагнозов» [45].

Необходимо отметить, что Казахстан одна из первых стран на территории СНГ и Восточной Европы, получившая аккредитацию по всем программам ISQua. Стандарты национальной аккредитации для медицинских организаций направлены на повышение безопасности пациента с целью снизить риск и число медицинских ошибок и повысить качество медицинской помощи. К сожалению, на сегодняшний день только 30% клиник Казахстана внедряют и стараются выполнять национальные стандарты качества [49].

Несмотря на вышеизложенное, в Республике Казахстан существует много нерешенных проблем. Причины этого сложны. Во-первых, в Казахстане отсутствуют дезагрегированные данные о медицинских ошибках. Во-вторых, в законодательстве Республики Казахстан также, как и в Российской Федерации, отсутствует унифицированная классификация неблагоприятных последствий медицинских вмешательств. Неблагоприятные события, конечно, не обязательно сигнализируют о некачественной помощи, но и их отсутствие не обязательно указывает на качественный уход [14]. Тем не менее, в современном законодательстве ввиду отсутствия термина «медицинская ошибка» принято соотносить значение ятрогенных преступлений, приведших к смерти пациента, с небрежностью и ненадлежащим исполнением медицинским работником своих профессиональных обязанностей [34]. Относительная нехватка данных о безопасности пациентов отмечена и в других странах. В связи с этим прозвучали призывы к обмену знаниями по созданию единой международной базы данных [5].

Следует отметить, что в Кодексе Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения» введено понятие «медицинский инцидент». Термин «медицинская ошибка» исключили из законодательства, вместе тем в различной литературе оно встречается. Медицинский инцидент - случай неблагоприятного исхода в результате оказания медпомощи, в случае отсутствия небрежного, халатного отношения к своим профессиональным обязанностям, т.е. за исключением случаев, предусмотренных административным и уголовным законодательством [48].

Страхование профессиональной ответственности медицинских работников существует в мире более 30 лет [37]. Следует отметить, что в настоящее время в общемировой практике в случае причинения вреда пациенту, разные государства устанавливают разные требования относительно обязанности медицинского работника иметь полис страхования ответственности. Во многих странах мира действует обязательное или по крайней мере вмененное страхование ответственности медицинских работников. Если у них отсутствует договор страхования, то они не имеют права заниматься медицинской деятельностью или же работодатель не возьмет этого медицинского работника в штат. Такая система введена в Германии, Турции, Японии, постепенно вводится в Китае. Напротив, в США обязательное страхование ответственности не введено на федеральном уровне, однако требование страхования прописано в законодательных актах отдельных штатов. Дополнительно отмечено, что условия страхования, как и само законодательство, может значительно отличаться в разных регионах [30].

В настоящее время в Республике Казахстан с 1 января 2020 года начато полномасштабное внедрение системы обязательного социального медицинского страхования (ОСМС) по всей стране. Принята и актуализирована большая часть подзаконных нормативных правовых актов по оказанию медицинской помощи на всех уровнях (первичная медико-санитарная, консультативно-диагностическая, стационарная, стационарозамещающая помощь и медицинская реабилитация), необходимых для внедрения системы ОСМС и новой модели гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (ГОБМП) [46]. Следует отметить, что внедренная страховая модель в действительности является лишь разновидностью модели Бевериджа [8], основанной на бюджетных отчислениях так как отсутствуют договора и страховые полисы; за 12 миллионов своих граждан платит государство.

Несмотря на это, страхование профессиональной ответственности среди медицинских работников на постсоветском пространстве развито недостаточно и является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения. Масштабное внедрение страхования профессиональной ответственности медицинских работников крайне затруднено, в первую очередь, ввиду отсутствия правового регулирования данной деятельности.

Несмотря на вышеизложенное, в Казахстане привлечь медицинского работника к ответственности можно по следующим основным статьям: статья 80 Административного кодекса Республики Казахстан от 5 июля 2014 года №235-V ЗРК «Несоблюдение порядка, стандартов и некачественное оказание медицинской помощи» [24] и по статье 317 Уголовного кодекса Республики Казахстан от 3 июля 2014 года №226-V ЗРК «Ненадлежащее выполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником» [25].

Выводы. Несмотря на все усилия, предпринимаемые организациями здравоохранения, распространенность медицинских ошибок все еще высокая. Многие факторы приводят к конфликтам между медицинскими работниками и пациентами, включая высокие расходы на здравоохранение, необоснованное назначение лекарств, профилактические лекарства и ненужные обследования. Слабые инвестиции в систему здравоохранения, а также в обучение и оплата услуг медицинских работников могут привести к медицинским ошибкам, коррупции и плохой коммуникации между медицинскими работниками и пациентами. Помимо ухудшения отношений между пациентами и медицинскими работниками, медицинские споры и ошибки приводят к значительным экономическим потерям. Существующая система учета и регистрации медицинских ошибок в Казахстане, в отличие от многих развитых стран, не позволяет должным образом определить структуру и ряд особенностей распространенности медицинских ошибок и, следовательно, разработать адекватные организационные, управленческие и другие мероприятия [43]. Таким образом, данные вопросы требуют дальнейшего изучения и уточнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. (IHI) I. for H.I., Institute for Healthcare Improvement (IHI) The IHI Triple Aim // IHI Triple Aim Initiative Available from: <http://www.ihl.org/Engage/Initiatives/TripleAim/Pages/>
2. Alsulami Z., Conroy S., Choonara I. Medication errors in the

- Middle East countries: A systematic review of the literature // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013 Apr;69(4):995-1008. doi: 10.1007/s00228-012-1435-y.
3. Anderson J.G. et al. The need for organizational change in patient safety initiatives // *International Journal of Medical Informatics*. 2006. 75(12):809-17.
4. Boaz A. et al. Does the engagement of clinicians and organisations in research improve healthcare performance: A three-stage review // *BMJ Open*. 2015 Dec 9;5(12):e009415. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009415.
5. Cresswell K.M. et al. Opportunities and challenges in creating an international centralised knowledge base for clinical decision support systems in ePrescribing // *BMJ Quality and Safety*. July 2011; 20(7):625-30. doi: 10.1136/bmjqs.2010.048934.
6. Diller T.W. et al. The Human Factors Analysis Classification System (HFACS) Applied to Health Care // *American Journal of Medical Quality*. May-Jun 2014;29(3):181-90.
7. El Bardissi A.W. et al. Application of the Human Factors Analysis and Classification System Methodology to the Cardiovascular Surgery Operating Room // *Annals of Thoracic Surgery*. 22007;83:1412-8.
8. Elsby M.W.L., Michæls R., Ratner D. The beveridge curve: A survey // *Journal of Economic Literature*. 2015;i:3:p:571-630.
9. Fu G. et al. Comparative study of HFACS and the 24Model accident causation models // *Petroleum Science*. 2017. 14, 570–578.
10. Golnari P. et al. Online Error Reporting for Managing Quality Control Within Radiology // *Journal of Digital Imaging*. 016 Jun; 29(3): 301–308.
11. Heinrich H.W., Petersen D., Roos N. Industrial Accident Prevention—A Safety // *Journal of Safety Research*. 1980. Available from: https://openlibrary.org/books/OL6754051M/Industrial_accident_prevention.
12. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. To Err is Human: Building a Safer Health System. Edited by Linda T. Kohn et. al., National Academies Press (US), 2000. doi:10.17226/9728.
13. Hewitt T. Hospital-based views and practices related to incident reporting and patient safety: A qualitative comparative study of two divisions. // *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*. 2016.
14. Jena A.B. et al. Malpractice risk according to physician specialty // *New England Journal of Medicine*. August 18, 2011; 365:629-636 doi: 10.1056/NEJMsa1012370.
15. Jha A.K. et al. Patient safety research: An overview of the global evidence // *Quality and Safety in Health Care*. 2010;19(1):42-47. doi:10.1136/qshc.2008.029165.
16. Johnson W.G. et al. The Economic Consequences of Medical Injuries: Implications for a No-fault Insurance Plan // *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1992;267(18):2487–2492. doi:10.1001/jama.1992.03480180073032.
17. Khammarnia M., Setoodehzadeh F. Medical Error as a Challenge in Iran's Health System // *Health Scope*. 2017; 6(1):e61597. doi: 10.17795/jhealthscope-39743.
18. Kim C.H., Kim M. Defining reported errors on web-based reporting system using ICPS from nine units in a Korean University Hospital // *Asian Nursing Research*. 2009. 9;3(4):167–176.
19. Korenstein D. et al. Development of a Conceptual Map of Negative Consequences for Patients of Overuse of Medical Tests and Treatments // *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(10):1401-1407. doi:10.1001/jamainternmed.2018.3573.
20. Landrigan C.P. The safety of inpatient pediatrics: Preventing medical errors and injuries among hospitalized children // *Pediatric Clinics of North America*. 2005;52(4):979-vii. doi:10.1016/j.pcl.2005.05.001.
21. Levinson D.R. Hospital incident reporting systems do not capture most patient harm 2012. Available from: <https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-06-09-00091.asp>.
22. Makary M.A., Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US // *BMJ (Online)*. 2016 May 3;353:i2139. doi: 10.1136/bmj.i2139.
23. Marsack K.P., Hollier L.H. Review of “Medical Error—the Third Leading Cause of Death in the US” by Makary MA and Daniel M in *BMJ* 353 // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2017 May 31. doi: 10.1097/SCS.0000000000003673.
24. Кодекс Республики Казахстан об административных правонарушениях от 5 июля 2014 года № 235-V (с изменениями и дополнениями по состоянию на 07.07.2020 г.). Электронный ресурс: Доступно на: https://online.zakon.kz/document/?doc_id=31577399
25. Уголовный кодекс Республики Казахстан от 3 июля 2014 года № 226-V (с изменениями и дополнениями по состоянию на 07.07.2020 г.). Электронный ресурс: Доступно на: https://online.zakon.kz/document/?doc_id=31575252
26. Mohammadi M. et al. A study of the validity and reliability of the questionnaire entitled “physicians’ approach to and disclosure of medical errors and the related ethical issues” // *Journal of Medical Ethics and History of Medicine*. 2019
27. National Patient Safety Foundation RCA2 Improving Root Cause Analyses and Actions to Prevent Harm // *Www.Npsf.Org*. 2015. Available from: <https://ncsbn.org>
28. Olsen N.S., Shorrock S.T. Evaluation of the HFACS-ADF safety classification system: Inter-coder consensus and intra-coder consistency // *Accident Analysis and Prevention*. 2010;42(2):437-444. doi:10.1016/j.aap.2009.09.005
29. Reason J. Human error: models and management. *West J Med*. 2000;172(6):393-396. doi:10.1136/ewjm.172.6.393.
30. Rodwin M.A., Silverman J., Merfeld D. Why the Medical Malpractice Crisis Persists Even When Malpractice Insurance Premiums Fall // *Health matrix (Cleveland, Ohio : 1991)*. 2015;25:163-226.
31. Roth G.A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
32. Rubin G. et al. Errors in general practice: Development of an error classification and pilot study of a method for detecting errors // *Quality and Safety in Health Care*. 2003;12(6):443-447. doi:10.1136/qhc.12.6.443
33. Sharek P.J. et al. Performance characteristics of a methodology to quantify adverse events over time in hospitalized patients // *Health Services Research*. 2011 Apr;46(2):654-78. doi: 10.1111/j.1475-6773.2010.01156.x.
34. Toleubayev M. Attitude towards of medical errors in Kazakhstan and in the world // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2016;4(42):22-26.
35. Uribe C.L. et al. Perceived barriers to medical-error reporting: An exploratory investigation // *Journal of Healthcare Management*. 2002;47(4):263-279.
36. Victor J. Dzau, M.D., Darrell Kirch, M.D., and Thomas Nascia M.D. Preventing a Parallel Pandemic — A National Strategy to Protect Clinicians’ Well-Being // *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE* May 13, 2020; 383:513-515.
37. Vincent C., Phillips A., Young M. Why do people sue doctors? A study of patients and relatives taking legal action // *The*

Lancet. 1994 Jun 25;343(8913):1609-13. doi: 10.1016/s0140-6736(94)93062-7.

38. WHO Who guideline: Reporting and learning systems for medication errors: The role of pharmacovigilance centres // Drug Safety. 2014. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/emp_mes/en/

39. Wiegmann D.A., Shappell S.A. A Human Error Approach to Aviation Accident Analysis / D.A. Wiegmann, S.A. Shappell, 2017. Available from: <https://doi.org/10.4324/9781315263878>.

40. Wu A.W., Lipshutz A.K.M., Pronovost P.J. Effectiveness and efficiency of root cause analysis in medicine // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2008;299(6):685-687. doi:10.1001/jama.299.6.685.

41. Казахстан З.Р., Кабылдадырович Н.Б. Предложение о введении понятия медицинской ошибки в административное законодательство республики казахстан 2017. № 48 (3).

42. Купеева И.А., Разнатовский К. И. Р.Р.А. Разработка интеллектуальной системы поддержки принятия врачебных решений в дерматовенерологии // Проблемы медицинской микологии. 2015. № Т. 17. (№ 3.). С. С. 27-31.

43. Кучеренко, В. З., & Эккерт, Н. В. (2012). Организационно-управленческие проблемы рисков в здравоохранении и безопасности медицинской практики. Вестник Российской академии медицинских наук, 67 (3), 4-9.

44. TAME: Training Against Medical Error Available from: <http://www.tame-project.org/>

45. Приказ Министерства здравоохранения РК от 5 января 2012 года № 3. Электронный ресурс: Доступно на: <http://gp11.kz/docs>

46. Итоги реализации госпрограммы «Денсаулық», современные медицинские технологии, соцстрахование, или как совершенствуется казахстанская система здравоохранения. Электронный ресурс: Доступно на: <https://primeminister.kz/ru/news/reviews>.

47. Жамалиева Л.М., Мусина А.З., Смагулова Г.А., Сейтмаганбетова Н.А., Увалиева Н.Т., Николаенко Н.В., & Гржибовский А.М. (2017). Распространенность потенциально неблагоприятных лекарственных взаимодействий в больницах Западного Казахстана. Экология человека, (4), 51-57.

48. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения». Электронный ресурс: Доступно на: https://online.zakon.kz/document/?doc_id=34464437.

49. Национальная система аккредитации медицинских организаций в Казахстане. Электронный ресурс: Доступно на: <http://www.rcrz.kz/files>

SUMMARY

PREVALENCE AND MEDICAL ERROR MANAGEMENT (REVIEW)

¹Tsigengagel O., ²Glushkova N., ¹Samarova U., ³Begimbetova G., ¹Khismetova Z.

¹NpJsc "Semey Medical University", Semey; ²Kazakhstan's Medical University "Kazakhstan School of Public Health", Almaty; ³"S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University", Almaty, Kazakhstan

Medical errors are an inevitable part of the professional activity of a medical worker: they were, are and will be, no mat-

ter what technological advances are introduced into medicine. For years, experts have recognized that there are medical errors and that society will compromise. But the desire to reduce their number is a real aim that requires serious efforts from both the medical community and government agencies responsible for the country's health.

The aim of literature review was to analyze publications devoted to the study of the current state of methods of organizing and managing medical errors in Kazakhstan and some foreign countries.

Analyzed full-text publications in English and Russian languages, which were devoted to the study of the prevalence and management of medical errors in Kazakhstan and abroad.

According to the literature, there is an active medical and social policy aimed at organizing medical safety and improving the quality of life of patients, which is based on a set of measures of a socio-economic, legal and medical-organizational nature. A legislative and regulatory framework has been created and is being improved, including a number of laws, decrees, orders, standards of ministries and departments. Despite the above, the practice of managing and controlling medical errors as one of the mechanisms of medical safety is not well understood.

Thus, all these issues remain relevant in general for world medical practice and initiate research in the interdisciplinary field of medical sciences and jurisprudence.

Keywords: medical error, medical medical incident, legal regulation.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКИМИ ОШИБКАМИ (ОБЗОР)

¹Цигенгагель О.П., ²Глушкова Н.Е., ¹Самарова У.С., ³Бегимбетова Г.А., ¹Хисметова З.А.

¹НАО «Медицинский университет г. Семей»; ²Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы; ³НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

Медицинские ошибки - неизбежная часть профессиональной деятельности медицинского работника: они были, есть и будут, какие бы технологические достижения не внедрялись в медицину. В течение многих лет эксперты признают, что медицинские ошибки существуют и общество идет на компромисс. Однако стремление к уменьшению их количества - реальная цель, требующая серьезных усилий со стороны как медицинского сообщества, так и государственных структур, отвечающих за здравоохранение страны.

Проанализированы полнотекстовые публикации на английском и русском языках, которые посвящены изучению распространенности и управлению медицинскими ошибками в Казахстане и за рубежом.

Целью данного обзора литературы явился анализ публикаций, посвященных вопросам изучения современного состояния методов организации управления медицинскими ошибками.

На основе анализа и синтеза источников современной и ретроспективной научной литературы (n=46) выявлено, что проводится активная медико-социальная политика, направленная на организацию медицинской безопасности и

улучшение качества жизни пациентов, которая основана на комплексе мер социально-экономического, правового и медико-организационного характера. Создана и совершенствуется законодательная и нормативная база, включающая ряд законов, постановлений, приказов, стандартов министерств и ведомств. Несмотря на вышеизложенное, практика управления и контроля за медицинскими ошибками, как одного из механизмов медицинской безопасности, недостаточно изучена.

Таким образом, все вышепоставленные вопросы сохраняют свою актуальность в целом для мировой медицинской практики и инициируют исследования в междисциплинарном поле медицинских наук и юриспруденции.

რეზიუმე

პრევალენტობა და სამედიცინო შეცდომების მართვა (მიმოხილვა)

¹ო.ციგენგაგელი, ²ნ.გლუშკოვა, ¹უ.სამაროვა,
³გ.ბეგიმბეტოვა, ¹ზ.ხისმეტოვა

¹ასს „ქ. სემის სამედიცინო უნივერსიტეტი“; ²ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი „საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა“, ალმატი; ³ასს „ს.დ. ასფენდიაროვის სახ. ყაზახეთის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი“, ალმატი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

სამედიცინო შეცდომები სამედიცინო მუშაკის პროფესიული საქმიანობის გარდაუვალი ნაწილია: ისინი არსებობდა, არსებობს და იარსებებს, როგორც ტექნოლოგიური მიღწევებიც არ უნდა დაინერგოს მედიცინაში. წლების განმავლობაში ექსპერტები აღიარებენ, რომ სამედიცინო შეცდომები არსებობს და საზოგადოება კომ-

პრომისზე მიდის. მაგრამ მათი რაოდენობის შემცირების სურვილი რეალური მიზანია, რომელიც მოითხოვს მნიშვნელოვან ძალისხმევას, როგორც სამედიცინო საზოგადოების, ისე საზოგადოებო უწყებების მხრიდან, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ქვეყნის ჯანდაცვაზე.

მიმოხილვის მიზანს წარმოადგენს იმ პუბლიკაციების ანალიზი, რომელიც ეძღვნება ყაზახეთსა და ზოგიერთ უცხო ქვეყანაში სამედიცინო შეცდომების ორგანიზებისა და მართვის მეთოდების ამჟამინდელი მდგომარეობის შესწავლას.

გაანალიზდა ინგლისურ და რუსულ ენებზე სრული ტექსტის პუბლიკაციები, რომლებიც ეძღვნება სამედიცინო შეცდომების გავრცელების და მართვის შესწავლას ყაზახეთში და მის ფარგლებს გარეთ.

ლიტერატურის მონაცემების თანახმად მიმდინარეობს აქტიური სამედიცინო და სოციალური პოლიტიკა, რომელიც მიზნად ისახავს სამედიცინო უსაფრთხოების ორგანიზებას და პაციენტების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას და ემყარება სოციალურ-ეკონომიკური, იურიდიული და სამედიცინო-ორგანიზაციული ხასიათის ღონისძიებათა კომპლექსს. შეიქმნა და იხვეწება საკანონმდებლო და ნორმატიული ჩარჩო, რომელიც მოიცავს სამინისტროებისა და უწყებების მიერ მიღებულ მთელ რიგ კანონებს, განკარგულებებს, ბრძანებებს და სტანდარტებს.

აღნიშნულის მიუხედავად, სამედიცინო შეცდომების, როგორც სამედიცინო უსაფრთხოების ერთ-ერთი მქანის მართვისა და კონტროლის პრაქტიკა კარგად არ არის შესწავლილი.

ამრიგად, თითოეული ხსენებული საკითხი ინარჩუნებს აქტუალობას მთლიანად მსოფლიო სამედიცინო პრაქტიკისთვის და მოითხოვს კვლევების ჩატარებას სამედიცინო მეცნიერებათა და იურისპრუდენციის ინტერდისციპლინარულ სფეროში.

COMPULSORY LICENSING IN CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC AS A TOOL FOR ENSURING THE BALANCE BETWEEN RIGHTS-HOLDERS' AND SOCIETY'S INTERESTS

Chepys O.

Uzhhorod National University, Ukraine

One of inalienable and immutable rights of each person is the right to health care. Everyone's right to medical care, which is necessary in order to maintain the well-being of a person and his/her family, is enshrined in Article 25 of the United Nations Universal Declaration of Human Rights [5].

It should be emphasized that Article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, adopted by the UN General Assembly on December 16, 1966, states that the countries being parties to the covenant, recognize everyone's right to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health [8].

The outbreak of the Covid-19 pandemic has led to a number of challenges that have to be rapidly addressed. One of such

tasks is to prevent the situation when society's need for medicines remains unmet due to patent restrictions. Indeed, it is well known that patent rights are one of the most important factors determining high prices of medicines. Therefore, solving the issue of ensuring society's interests in terms of access to medicines in Ukraine as well as around the world, is urgent. Since access to medicines is in many cases a prerequisite for the realization of the right to health, respectively, the interests of the owners of the medicines patents and patients's interests must be carefully balanced. This is especially important when it comes to situations in which diseases threaten the security of the country in general, taking the lives of thousands of citizens [6]. However, in Ukraine we face an imbalance between manufacturers'

interests and the ones of patients, as well as the interests of the state as a guarantee of implementing patients' rights of access to medicines. According to the results of the study conducted by Proxima Research International LLC, the amount of medicines purchased in Ukraine at patients' own expense has reached up to 88.2%. No European country covers such low costs for buying medicines as Ukraine does [2]. The issue of compulsory licensing has been studied in the works of A. Abashidze, N. Baadzhi, O. Kashyntseva, A. Latyntsev, O. Murzyn, O. Salytska, D. Sokolov and others. Interests and their correlation, as well as problematic aspects of the concepts of balance and proportionality at different times have been studied in the works of I. Berestova, S. Bratus, V. Vaipan, I. Venediktova, O. Vinnyk, O. Vlasova, V. Gribanov, Yu. Gambarov, V. Gorbunov, Yu. Yevtushko, A. Kubko, O. Malko, S. Mikhailov, O. Osipov, M. Pershin, S. Pohrebniak, I. Pokrovskiy, A. Piankova, V. Subochev, Yu. Tykhomyrov, O. Kharytonova, Ye. Kharytonov, V. Chirkin, H. Shershenevich, L. Yavich et al.

This paper aims to comprehensively study the mechanism of compulsory licensing of medicines in the context of the COVID-19 pandemic, in particular: to analyze the possibility of balancing the interests of rights-holders and society's ones, as well as to assess the effectiveness of compulsory licensing as a tool for combating the abuse of patent rights (patent misuse).

The methodological basis of the conducted research includes the general methods of scientific inquiry as well as the ones related to those which are employed in legal science: the methods of analysis and synthesis, comparative law, formal logic method, etcetera.

The institution of compulsory licensing is the legal mechanism that allows balancing rights-holders' interests and patients' ones. The term «a compulsory license» at the international level was first enshrined in the text of the Paris Convention for the Protection of Industrial Property adopted in 1883 [10], although compulsory licensing had been used in various regions of the world much earlier. For example, in Great Britain – in 1623, in the United States – in 1790, in Germany (Saxony) – in 1853 [1]. Currently the World Trade Organization (hereinafter referred to as the WTO) plays a key role in creating the unified mechanisms for protecting intellectual property rights. One of the main documents of the WTO in this area is the TRIPS Agreement as well as the Doha Declaration on the TRIPS Agreement and Public Health; the text of the Declaration particularly refers directly to «compulsory licenses». Interestingly, paragraph 1 of Article 8 of the TRIPS Agreement states that when the member countries involved in the agreement develop or amend their laws and regulations, they may take measures necessary to protect public health... provided that such measures are consistent with the provisions of this agreement [16]. It is worth noting that such TRIPS flexible mechanisms (TRIPS Flexibilities) are consistent with the World Health Organization's Global Strategy on Public Health, Innovation and Intellectual Property. This strategy envisages the development of innovations and research aimed at combating diseases which affect economic and social development of low- and middle-income countries [22]. Generally, all measures stipulated in the TRIPS Agreement can be divided into two main categories: 1) measures aimed at preventing abuses (they are preventive in nature); 2) measures aimed at remedying an already committed abuse. Here belongs, in particular, compulsory licensing (Article 31 of the TRIPS Agreement). Compulsory licenses can be issued according to a court order or the government's order (the government use or government use order) [6].

Modern manufacturers of pharmaceutical products seek to bring competitive innovative products to the market by means of using priority research results and their legal protection through patenting [14]. Today the annual global expenditure on the provision of medicines exceeds US \$ 800 billion, and by 2024 this figure will have reached US \$ 11.8 billion [21]. The medicines market in Ukraine is also developing dynamically. Ukraine is one of the largest medicines manufacturers in Eastern Europe [3].

Manufacturers view patent rights as key corporate assets. And companies, certainly, are attempting to receive the exclusive right to use their knowledge resources for commercial purposes by converting them into intellectual property. Provided medicines are protected by a patent, generics are not allowed on the market. Nowadays the duration of patent-granted monopoly rights to original products in Ukraine is 20 years with the possibility of extension to 5 years. The dark side of it is that such rights are transformed into the tools of patent raiding and unfair suppression of competitors. The American manufacturer of Cepheid tests is a striking example of pandemic profiteering. In March 2020 the corporation received the emergency license from the Food and Drug Administration (an agency which is responsible for controlling and supervising food and drug safety and quality). This license allows using the rapid test for detecting a SARS-CoV-2 coronavirus infection which gives results in 45 minutes. This testing requires the already existing devices that are commonly used to diagnose tuberculosis, HIV and other diseases [4]. Thus, patent infringement is quite obvious here. However, in some cases, compulsory licensing may serve as an impetus for a patent holder to reconsider his position. For example, AbbVie Inc., a pharmaceutical company, owning the rights to lopinavir / ritonavir (Kaletra trademark), which is the anti-HIV drug that is currently being tested, inter alia, in combination with other drugs, for treating Covid-19, has made a radical decision – relinquished the patent rights to this antiretroviral drug worldwide [20]. However, this decision was made only after Israel issued a compulsory license for this drug on March 19, 2020.

Despite the obvious benefits to society, compulsory licensing is often referred to as piracy and raiding, leading to the situation that there appear poor quality generics in the market and the country's investment attractiveness decreases. There arises the question of how to protect a manufacturer's interests under compulsory licensing. To carry out this task Article 31 of the TRIPS Agreement [16] establishes a number of conditions that must be met when issuing compulsory licenses. Such conditions include but are not limited to the following: the use shall not be exclusive, shall not be transferred, shall be allowed primarily to meet the needs of the internal market; before a compulsory license is issued a person has to try to negotiate a voluntary license with the patent holder; the scope and duration of the license must be limited to the purposes for which it was granted; the right holder shall have the right to challenge the validity of any decision on compulsory licensing; the right holder shall be paid adequate remuneration taking into account the economic value of the authorization. There are no criteria for determining sufficient remuneration within the framework of the TRIPS Agreement. Thus, in order to facilitate governments and courts in terms of calculating the level of remuneration, the World Health Organization and the United Nations Development Program (UNDP) have developed a special document: «Remuneration Guidelines for Non-Voluntary Use of a Patent on Medical Technologies» [23]. In Ukraine, provided the Cabinet of Ministers of Ukraine

issues the permission, the level of remuneration is calculated using the Tiered Royalty Method, envisaged in «Remuneration Guidelines for Non-Voluntary Use of a Patent on Medical Technologies» in accordance with the special formula [11]:

$$(VOM \times 0,04 \times (VOM : VOMU) \times (IU : I)) = MRL,$$

where VOM stands for the value per item of the original medicine on the market of the country of origin. The value of the original medicine on the market of the country of origin can be determined on the basis of the data obtained from the official information sources; VOMU stands for the value per item of the original medicine in Ukraine (the lowest of such prices is the officially declared price or the one according to the most recent auction of the Ministry of Health, or the average weighted price); IU stands for the per capita income in Ukraine according to the International Monetary Fund; I – the per capita income in the country of origin of the original medicine according to the International Monetary Fund; MRL stands for the maximum remuneration level.

Hence, the key question here is whether the enforcement of compulsory licensing can be considered a proportional measure in the context of the COVID-19 pandemic. The Syracuse Principles adopted by the United Nations Economic and Social Council in 1984 stipulate that if there is a conflict between human rights and public health needs, the government may violate rights if its actions are necessary to achieve legitimate goals provided that these actions are the least intrusive and non-discriminatory in terms of application [9]. On March 16, 2020 a group of the UN human rights experts made a statement that «emergency declarations based on the outbreak of COVID-19 should not function as a cover for repressive actions under the guise of health protection...» [17]. In light of this any restrictions on human rights, including patent rights, should be exercised exclusively in accordance with the law and be proportionate to the potential threat.

Today more and more researchers are drawing attention to the lack of absolute exclusivity in the development of innovations. It is not a secret that most inventions in various fields of science and technology are created on the basis of existing knowledge, fundamental scientific research. This can be exemplified by Sovaldi, a widely known medication for hepatitis C treatment. It was not developed by Gilead Sciences Corporation, which owns a patent on it. The corporation bought the rights to the product from a small company founded by the inventor of the medication, who, as a university employee, conducted his research at the state's expense [13]. In world practice, attempts have been made to overcome this injustice: in the year 1922 there was prepared a bill on scientific property in France, which proposed the introduction of the so-called “patent on the principle” giving the author of an invention the right to part of the profit received from its use [12]. However, this project was never implemented.

In the current context, right holders often manage to manipulate the patent rights that belong to them by using umbrella patents, Singer and pioneer patents, as well as the so-called “evergreen patent”. The essence of the last one of these lies in the fact that the same medicine receives several patents for various forms of its active substance. This patent strategy allows pharmaceutical manufacturers to have the sole right to manufacture and sell a medicine for many years, even after the expiration of the real patent.

We believe that the mechanism of compulsory licensing is an effective means of combating patent infringement because:

1) it is a legally established (legal) mechanism which includes very specific conditions for implementation;

2) a compulsory license suspends the monopoly effect of the patent and allows other persons to manufacture and supply medicines;

3) the mechanism of compulsory licensing is an effective tool that allows the state to respond to emergencies related to a public health threat;

4) the restrictions of the patent holder's exclusive rights in the context of a pandemic is a necessary measure owing to which it is possible to maintain a balance of interests of not only patent holders and society, but also of developed countries and developing countries;

5) the possibility of applying compulsory licensing is an important factor in negotiating for lowering medicines prices with pro-manufacturers, and the direct application of this mechanism is an extreme measure;

6) the international practice of compulsory licensing is supported by such authoritative organizations as the World Health Organization and the United Nations Development Programme.

The issue which still remains pressing in the context of the spread of Covid-19 is the possibility of applying compulsory licensing not only with respect to inventions and utility models, but also with regard to industrial designs. Italy can be provided as an interesting example here. In the midst of the Covid-19 epidemic, in the intensive care unit of the Brescia hospital in northern Italy, the supplies of valves for mechanical ventilators supporting the lives of coronavirus patients were running out. After the manufacturer refused, the doctors and activists found in Brescia a businessman and engineer Christian Fracassi who agreed to print them on his 3D printer locally. He managed to produce about 100 printed valves, and it was done for free [18]. The right holder threatened with a lawsuit. However, Article 41 of the Italian Industrial Property Code states that the right to prohibit does not apply to acts committed for personal purposes or for non-commercial purposes. And in this case we unequivocally deal with non-commercial use [15].

Another urgent issue is the absence of the possibility of the compulsory licensing of trade secrets (know-hows) which is enshrined in law [7]. And in practice, quite frequently the true value of the innovation consists in the know-hows that accompany the patent, rather than in the patent itself. In this case compulsory licensing may hardly help. Thus, in the context of the pandemic we consider it appropriate to introduce compulsory licenses not only with respect to patents on inventions and utility models, but also on industrial samples and trade secrets that are immediately related to diagnosing and treating Covid-19.

Conclusions. Thus, from our perspective, the mechanism of compulsory licensing, provided it is consistent with the requirements of the TRIPS Agreement, has far more advantages than disadvantages. Admittedly, in the context of the pandemic the feasibility of its use should not be questioned at all. Due to the fact that Ukraine has not yet utilized all the opportunities of TRIPS Flexibilities, we suggest the following changes be introduced in the current legislation, particularly:

1. To establish a specific period within which the patent owner must provide a response on the matter of the consent / refusal to / from licensing. Under exceptional conditions this period should not exceed 10-15 days (under normal conditions it is also reasonable to set a deadline for the response – 30 days).

2. If the Cabinet of Ministers of Ukraine grants permission to use a patented invention (a utility model) relating to a medicinal product, such a decision should be made under pandemic conditions immediately (and it is wise here to employ Canada's example [19]).

3. To expand the possibilities of compulsory licensing in the context of the pandemic with respect to industrial samples and trade secrets that are directly connected to diagnosing and treating COVID-19.

REFERENCES

1. Абашидзе А.Х., Маличенко В.С.^[1]Вестник РУДН. Серия: Юридические науки. 2019; 23:1:62–79.
2. Алешко Д. Регулювання фармацевтичного ринку: український сценарій. [online]. Available at: https://biz.ligazakon.net/ua/analitycs/193230_regulyuvannya-farmatsevtichnogo-rynku-ukrainskiy-stsenary
3. Аналіз ринку фармацевтики України. 2019 рік. [online]. Available at: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka-analiz-rynka-farmatsevtiki-2019>
4. «Врачи без границ» призывают отказаться от патентов и наживы, когда речь идет о препаратах, тестах и вакцинах для борьбы с COVID-19. Женева / Нью-Йорк, 27 марта 2020 года [online]. Available at: <https://ru.msf.org/article>
5. Загальна декларація прав людини (рос/укр) ООН; Декларация, Міжнародний документ від 10.12.1948 [online]. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015
6. Коалиция по готовности к лечению. Принудительные лицензии и доступ к лекарственным средствам: баланс интересов для всеобщего блага. Первая редакция. Санкт-Петербург, сентябрь 2019. 110 с.
7. Латынцев А.В., Аладышева Ж.И. Правовые аспекты принудительного лицензирования в фармацевтической сфере. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2015;3:56-60.
8. Міжнародний пакт про економічні, соціальні і культурні права ООН; Пакт, Міжнародний документ від 16.12.1966 [online]. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_042
9. ООН. Економічна і Соціальна Рада. Сіракузькі принципи тлумачення обмежень і відступів від положень Міжнародного пакту про громадянські і політичні права. E/CN.4/1985/4 (28 вересня 1984р.) [online]. Available at: <http://www1.umn.edu/humanrts/instree/siracusaprinciples.html>
10. Паризька конвенція про охорону промислової власності від 20 березня 1883 року. Ліга Націй; Конвенція, Міжнародний документ від 20.03.1883 [online]. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_123
11. Про затвердження Порядку надання Кабінетом Міністрів України дозволу на використання запатентованого винаходу (корисної моделі), що стосується лікарського засобу: Постанова КМУ від 4 грудня 2013 р. № 877 [online]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/877-2013-п>
12. Розенберг В.А. Научная собственность. Русская философия собственности XVIII-XX вв. СПб., 1993; 401 - 424.
13. Салицкая Е.А. Принудительное лицензирование лекарственных средств как механизм обеспечения баланса публичных и частных интересов // Вестник РАН. 2016; 5: 442–449.
14. Соколов Д. Патентные стратегии предприятий. // Нанотехнологии. 2014; 8 (54): 66– 77.
15. Томагов І. COVID, апарати штучного дихання та патенти на промислові зразки. 18/03/2020. [online]. Available at: <https://vkr.ua/publication/covid-apatati-shtuchnogodikhannya-ta-patenti-na-promislovi-zrazki>
16. Угода про торговельні аспекти прав інтелектуальної власності СОТ; Угода, Міжнародний документ від 15.04.1994. [online]. Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/981_018
17. Управление Верховного комиссара ООН по правам человека. [online]. Available at: <https://www.ohchr.org/RU/NewsEvents/Pages/DisplayNews.aspx?NewsID=25722&LangID=R>
18. Andrea Sparaciarì. Coronavirus, a Brescia manca una valvola per i rianimatori: ingegneri e fisici la stampano in 3D in sei ore. Business Insider Italia. 14/3/2020. [online]. Available at: <https://it.businessinsider.com/coronavirus-manca-la-valvola-per-uno-strumento-di-rianimazione-e-noi-la-stampiamo-in-3d-accade-nellospedale-di-chiari-brescia>
19. BILL C-13. An Act respecting certain measures in response to COVID-19. As passed by the house of commons. March 24, 2020. [online]. Available at: <https://www.parl.ca/DocumentViewer/en/43-1/bill/C-13/third-reading#ID0ETCBA>
20. Ellen 't Hoen. Covid-19 and the comeback of compulsory licensing. Medicines Law & Policy. March 23, 2020. [online]. Available at: <https://medicineslawandpolicy.org/2020/03/covid-19-and-the-come-back-of-compulsory-licensing/>
21. EvaluatePharma. World Preview 2019, Outlook to 2024. [online]. Available at: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf
22. Global strategy and plan of action on public health, innovation and intellectual property. World Health Organization 2011. [online]. Available at: https://www.who.int/phi/publications/Global_Strategy_Plan_Action.pdf?ua=1
23. Remuneration guidelines for non-voluntary use of a patent on medical technologies WHO/TCM/2005.1. [online]. Available at: https://www.who.int/hiv/amds/WHOTCM2005.1_OMS.pdf

SUMMARY

COMPULSORY LICENSING IN CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC AS A TOOL FOR ENSURING THE BALANCE BETWEEN RIGHTS-HOLDERS' AND SOCIETY'S INTERESTS

Chepys O.

Uzhhorod National University, Ukraine

The aim of the paper is to analyze the mechanism of compulsory licensing of medicines in the context of the COVID-19 pandemic.

The methodological basis of the study encompasses the general and special methods of scientific inquiry (formal logical method, comparative law, structural-logical method, analysis and synthesis methods). The ways and possibilities of balancing the interests of rights-holders and society's interests (in particular patients' interests) have been studied. It is highlighted that compulsory licensing must be employed exclusively in view of the principle of proportionality, since any restrictions on human rights, including patent rights, must comply with the legislation in force and be proportionate to the potential threat. Comprehensive attention is paid to the interests of right holders (in our case, medicines manufacturers), their protection as well as the ways they abuse their patent rights. It is underlined that access to medicines and treatment is a prerequisite for the realization of the right to health and, consequently, is of social interest. However, in Ukraine today we face a situation in which the percentage of medicines purchased at patients' own expense is 88.2%. Such low medicines coverage on the part of the state is not charac-

teristic of any European country. Compulsory licensing legislation, in particular, key international documents in this field, were thoroughly studied. The features of compulsory licensing have been formulated. The general trends regarding the use of this mechanism in the contemporary world have been determined. Based on the study, an evaluation of the effectiveness of compulsory licensing as a tool in the fight against abuse of patent rights is provided. There have been produced suggestions regarding amendments to the current legislation of Ukraine aiming to increase the effectiveness of compulsory licensing of medicines in general and under pandemic conditions in particular. First of all, it is an expansion of the sphere of compulsory licensing with respect to such intellectual property objects as industrial samples and trade secrets (know-hows). It is also suggested that the procedure for issuing compulsory licenses be expedited by the government's decision under pandemic or epidemic conditions.

Keywords: compulsory licensing, interests, proportionality, balance, rights abuse, pandemic.

РЕЗЮМЕ

ПРИНУДИТЕЛЬНОЕ ЛИЦЕНЗИРОВАНИЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 КАК ИНСТРУМЕНТ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БАЛАНСА ИНТЕРЕСОВ ПРАВООБЛАДАТЕЛЕЙ И ОБЩЕСТВА

Ченис О.И.

Государственное высшее учебное заведение «Ужгородский национальный университет», Украина

Целью исследования явился анализ механизма принудительного лицензирования лекарственных средств в условиях пандемии COVID-19.

Методологической основой проведенного исследования являются общие и специальные методы научного познания - формально-логический, сравнительно-правовой, структурно-логический, методы анализа и синтеза. Исследованы пути и возможности соблюдения баланса интересов правообладателей и общества, в частности пациентов. Подчеркивается, что применение принудительного лицензирования следует осуществлять исключительно сквозь призму принципа пропорциональности, поскольку любые ограничения прав человека, в т.ч. патентных прав, должны отвечать действующему законодательству и быть пропорциональными потенциальной угрозе.

Всестороннее внимание уделено интересам правообладателей (в нашем случае производители лекарственных средств), их защите, а также способам злоупотребления ими своими патентными правами. Подчеркивается, что доступ к лекарствам и лечению является необходимым условием для реализации права на здоровье, следовательно представляет общественный интерес. Однако, в Украине на сегодняшний день сложилась ситуация, при которой процент лекарственных средств, приобретенных за счет пациентов, составляет 88,2%. Такого низкого покрытия лекарств со стороны государства нет ни в одном государстве Европы.

Проведено комплексное исследование законодательства в сфере принудительного лицензирования, в частности ключевых международных документов в этой сфере. Сформулированы признаки принудительного лицензирования. Определены общие тенденции относительно применения данного механизма в современном мире. На основании про-

веденного исследования предоставлена оценка эффективности принудительного лицензирования как инструмента в борьбе со злоупотреблением патентными правами. Сформулированы предложения относительно внесения изменений в действующее законодательство Украины с целью повышения эффективности принудительного лицензирования лекарственных средств в целом и в условиях пандемии, в частности. В первую очередь, это расширение сферы принудительного лицензирования относительно таких объектов интеллектуальной собственности, как промышленные образцы и коммерческие тайны (ноу-хау). Предлагается ускорение процедуры выдачи принудительных лицензий по решению правительства в условиях пандемии или эпидемии.

რეზიუმე

იძულებითი ლიცენზირება COVID-19 პანდემიის პირობებში როგორც უფლებების მფლობელთა და საზოგადოების ინტერესთა ბალანსის უზრუნველყოფის ინსტრუმენტი

ო.ჩენიცი

სახელმწიფო უმაღლესი სასწავლო დაწესებულება „უჯგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი“, უკრაინა

სტატიის მიზანია სამკურნალო საშუალებების იძულებითი ლიცენზირების მექანიზმის ანალიზი COVID-19 პანდემიის პირობებში. ჩატარებული გამოკვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენს სამეცნიერო შემეცნების ზოგადი და სპეციალური ხერხები - ფორმალური და ლოგიკური, შედარებითი და სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური, ანალიზის და სინთეზის ხერხები. გამოკვლეულია უფლებების მფლობელთა და საზოგადოების ინტერესთა ბალანსის გზები და დაცვის ინტერესები (კერძოდ პაციენტების). საზგასმულია, რომ იძულებითი ლიცენზირების გამოყენება უნდა განხორციელდეს მხოლოდ პროპორციულობის პრინციპის პრიზმიდან, იმდენად რამდენადც ადამიანის უფლებების ნებისმიერი შეზღუდვები, მათ შორის საპატენტო უფლებების, უნდა პასუხობდეს მოქმედ კანონმდებლობას და იყოს პოტენციური საშიშროების პროპორციული.

ყოველმხრივი ყურადღება ეთმობა უფლებების მფლობელთა ინტერესებს (ჩვენს შემთხვევაში სამკურნალო საშუალებების მწარმოებლებს), მათ დაცვას, და აგრეთვე თავიანთი საპატენტო უფლებების მათ მიერ ბოროტად გამოყენების ხერხებს. საზგასმულია, რომ წვდომა წამლებსა და მკურნალობაზე წარმოადგენს აუცილებელ პირობას ჯანმრთელობის უფლების რეალიზებაზე, ანუ საზოგადოებრივ ინტერესს. თუმცა, უკრაინაში სადღეისოდ შექმნილია ვითარება, რომლის დროსაც პაციენტების ხარჯზე შექმნილი სამკურნალო საშუალებების პროცენტი შეადგენს 88,2%. წამლების ასეთი დაბალი დაფარვა სახელმწიფოს მხრიდან არ არსებობს ევროპის არცერთ სახელმწიფოში. ჩატარებულია კანონმდებლობის კომპლექსური გამოკვლევა იძულებითი ლიცენზირების სფეროში, კერძოდ საკანონმდებლო დოკუმენტები ამ სფეროში. ჩამოყალიბებულია იძულებითი ლიცენზირების ნიშნები. განსაზღვრულია ზოგადი ტენდენციები ასეთი მექანიზმის გამოყენების მიმართებაში თანამედროვე

სამყაროში. ჩატარებული გამოკვლევის საფუძველზე წარმოდგენილია იძულებითი ლიცენზირების ეფექტიანობის შეფასება როგორც ინსტრუმენტის საპატენტო უფლებების ბოროტად გამოყენებასთან ბრძოლაში. ჩამოყალიბებულია წინადადებები, რომელიც ეხება ცვლილებების შეტანას უკრაინის მოქმედ კანონმდებლობაში სამკურნალო საშუალებების იძულებითი ლიცენზირების ეფექტიანობის გაზრდის მიზნით

მთლიანობაში და პანდემიის პირობებში კერძოდ. პირველ რიგში, ეს არის იძულებითი ლიცენზირების სფეროს გაფართოება ინტელექტუალური საკუთრების ისეთი ობიექტების მიმართ, როგორცაა სამრეწველო ნიმუშები და კომერციული საიდუმლოება (ნოუ-ჰაუ) და აგრეთვე იძულებითი ლიცენზირების გაცემის პროცედურის დანქარება მთავრობის გადაწყვეტილებით პანდემიის ან ეპიდემიის პირობებში.

PERINATAL CARE INDICATORS IN ALMATY, KAZAKHSTAN FOR 2013-2017: A CROSS-SECTIONAL STUDY

¹Kalibekova G., ²Rakhypbekov T., ¹Nurbakyt A., ³Semenova Y., ¹Glushkova N.

¹Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health"; ²Astana Medical University;
³Semey Medical University, the Republic of Kazakhstan

Maternity and child health is of public health significance both for short-term perspectives of social development and for future well-being of any world country. Child health is directly dependent on mother health, her physical and moral readiness for motherhood. Therefore, being an important component of health care, childhood and motherhood protection is the major task for state policy as it is of particular importance for shaping the nation's health. Reduction of maternal and child mortality and morbidity is largely predetermined by adequate and timely diagnosis, optimal choice of preventive measures and proper management of pregnancy and childbirth complications. Over the last decade, much attention has been paid to optimizing the work of obstetric facilities. Availability of quality obstetric care guaranteed by the state is crucial for solving the problem of safe motherhood [1].

Provision of medical care to women and children is the priority health policy in Kazakhstan. The reduction of maternity and infant mortality observed in Kazakhstan over past decade became possible due to implementation of systemic approach. Certain measures are taken already at the level of primary health care (PHC) to improve the reproductive health of fertile women, to enable early identification of gynecological disease, and to provide dispensary observation for optimal disease management [2]. Health care facilities provide medical care for pregnant and non-pregnant women, women in labor and parturient women of all age groups within the guaranteed range of free medical care (GRFMC). The drug supply within GRFMC to the above described patient categories is carried-out on the basis of drug formularies. Besides, international perinatal technologies have been broadly introduced and diagnostic and treatment protocols are being constantly updated to fit the international standards [3].

Active observation and follow-up are utilized in Kazakhstan to monitor the health state of pregnant women. Monitoring during the course of pregnancy lays in the basis of timely detection of deviations from normality and is important for provision of adequate therapy at out-hospital or in-hospital levels [4]. The results of pregnancy monitoring and laboratory test data are kept in patient files and are supplied to the maternity hospital in shortened version at the time of women's hospitalization. Information related to the period of hospital stay, the course and

outcomes of childbirth is also reflected in patient files, which are sent back to the attending out-patient doctor at the time of woman's discharge. Over the entire observation period, each pregnant woman undergoes to examination by a dentist, a therapist, as well as by an endocrinologist and an ophthalmologist, if indicated [5]. The Ministry of Health also envisaged a range of measures to strengthen child health. These include provision of early identification, timely treatment and rehabilitation to children of all ages, including children with disabilities in order to reduce their handicap [6].

Still, the data on epidemiological indicators of perinatal care in Kazakhstan are rather limited. Clear and exhaustive analysis of child and maternal health data coming from such megalopolis as Almaty, could serve for better understanding of a progress achieved by the national programs designed for strengthening of health care system [7]. Thus, this study was aimed at assessment of perinatal care indicators in Almaty, Kazakhstan Republic, over the period from 2013 to 2017.

Material and methods. This study followed a cross-sectional analytical design. The data on demographic characteristics of study population were obtained from online platform designed and maintained by the Republican Center for Health Development (<http://www.rcrz.kz/index.php/en/>). Information on perinatal health was accessed through the analysis of official statistical data for a five-year period (from 2013 to 2017). This analysis was carried-out on the basis of statistical reporting form No. 32, approved by the Order of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan No. 128 (dated March 6, 2013). This is the official form of statistical reporting in the Republic of Kazakhstan, which is filled by all facilities providing perinatal care.

We relied on the standard statistical formulas to calculate epidemiological indicators (Table 1).

The qualitative data were presented as absolute values and their percentage equivalents. All statistical tests were performed in SPSS software, Version 17.0 (Chicago, IL, USA) for Windows.

Results and discussion. On average, 42,893 pregnancies are registered annually in Almaty, of which 97% end in childbirth, and 3% end in abortion. Over 2013-2017 a trend towards a gradual slight increase in the number of pregnancies was observed (+ 1.9%).

Table 1. Formulas for calculating epidemiological indicators

Abbreviation	Formula
GFR	General fertility rate = the number of births in a year/the number of women ages 15 to 49 as of the mid-year*1000
CBR	Crude birth rate = the number of births in 1 year/ the number of total population*1000
Ab rate	Abortion rate = the number of abortions / the number of women ages 15 to 49 as of the midyear * 1000
Ab ratio	Abortion ratio = the number of legal induced terminations of pregnancy / the number of live births * 1000
AFR	Adolescent fertility rate = the number of live births born by females (15-19) in a year/the number of women ages 15 to 19 as of the midyear*1000
MM rate	Maternal mortality rate = the number of maternal deaths in 12 months / the number of women ages 15 to 49 as of the midyear * 1000
MM ratio	Maternal mortality ratio = the number of maternal deaths in 12 months / the number of live births in the same period * 1000
IR	Incidence rate of extragenital pathology = the number of extragenital pathology / the number of pregnant women * 1000

Table 2. General data on perinatal health in Almaty city within the period of 2013-2017

Variables	2013	2014	2015	2016	2017
Total number of female population aged 15-49 years	468,300	502,200	514,300	528,000	539,200
Total number of female population aged 15-19 years	45,900	48,600	49,700	50,400	51,100
Total number of maternal deaths	8	2	2	4	9
Total number of births in 1 year	38,739	41,122	41,449	43,365	46,702
Total number of live births	38,505	40,886	41,215	43,066	46,424
Total number of abortions	945	880	1,101	1,408	1,225
Total number of live births in females aged 15-19 years	200	206	142	185	172
Total number of pregnancies	42,118	41,306	44,326	44,104	42,611
Total number of extragenital pathology	30,779	23,424	42,535	44,580	34,740
Total population	1,491,400	1,621,900	1,672,900	1,727,000	1,776,500

Table 3. Main characteristics of perinatal care in Almaty city (per 1,000 population) within the period of 2013-2017

Year	General fertility rate	Crude birth rate	Abortion rate	Abortion ratio	Adolescent fertility rate	Maternal mortality rate	Maternal mortality ratio	Incidence rate of extragenital pathology
2013	82.723	25.975	2.018	24.542	4.357	0.0171	0.208	730.800
2014	81.884	25.354	1.752	21.523	4.239	0.0040	0.049	567.100
2015	80.593	24.777	2.141	26.714	2.857	0.0039	0.049	959.600
2016	82.131	25.110	2.667	32.694	3.671	0.0076	0.093	1,010.800
2017	86.614	26.289	2.272	26.387	3.366	0.0167	0.194	815.300

Input variables for the analysis of perinatal health indicators are presented in Table 2. The total number of women of fertile age has grown significantly over the past five years, from 468,300 in 2013 to 539,200 in 2017. A similar increase was observed in the absolute number of adolescent girls (15-19 years old). Over the past period, the total number of female population aged 15-19 years has increased from 45,900 in 2013 to 51,100 in 2017. The maximum number of maternal deaths per year was observed in 2017 and amounted to 9 cases. Total number of births per year, numbers of live births and the number abortions also showed the upward trend within the period 2013-2017. Total number of live births in females aged 15-19 years decreased from 200 in 2013 to 172 in 2017. Meanwhile the total number of pregnancies was

rather stable and ranged from 42,118 in 2013 to 42,611 in 2017 with moderate growth that was observed in 2015, which equaled 44,326. Total number of extragenital pathology has increased substantially and reached the peak in 2016 (44,580 cases) and in 2017 it experienced a drastic decline to 34,740 cases.

The general fertility rate within the period of study increased significantly from 82,723 per 1,000 population in 2013 to 86,614 per 1,000 population in 2017. The crude birth rate over five years remained stable and was within the range of 25,975-26,289 per 1,000 population. Similarly, the abortion rate was characterized by a substantial stability and constituted 2.018-2.272 per 1,000 population. At the same time, the abortion ratio was growing until 2016 and composed 26.387 per 1,000 population. The ado-

Table 4. Ranking the extragenital pathologies in pregnant women of Almaty within the period of 2013-2017 (mean values)

Extragenital pathologies	Rate (%)	Rank
Anemia	35.2	I (68.4%)
Other extragenital diseases	17.0	
Post-term pregnancy	16.2	
Other obstetrical complications	8.2	II (29.3%)
Circulatory system diseases	5.1	
Gestosis and pregnancy hypertension (including preeclampsia and eclampsia)	4.5 (1.1)	
Diseases of respiratory system	4.4	
Diseases of endocrine system	3.7	
Diseases of digestive system	3.4	
Antepartum bleeding (including premature placental abruption)	1.0 (0.2)	
Diseases of nervous system	0.7	
Viral hepatitis	0.3	
Diabetes mellitus during pregnancy	0.1	
Lung tuberculosis	0.1	
Genitourinary diseases during pregnancy	0.1	
Total	100.0	

Table 5. Ranking the obstetric pathology in pregnant women of Almaty within the period of 2013-2017 (mean values)

Extragenital pathologies	Rate (%)	Rank
Caesarean section	54.4	I (72.8%)
Perineal rupture (including III grade)	18.4	
Obstructed labor due to incorrect position or presentation of fetus	5.7	II (26.9%)
Other types of obstructed labor	5.3	
Labor disorders and prolonged labor	4.5	
Pathological conditions of umbilical cord	3.3	
Bleeding during childbirth	2.9	
Postpartum hemorrhage	2.7	
Vacuum extractor-assisted childbirth	1.4	
Other postpartum infections	1.1	III (0.3%)
Breast infections	0.04	
Venous complications in the postpartum period	0.03	
Forceps delivery	0.2	
Postpartum sepsis	0.01	
Hypogalactia	0.01	
Obstetric embolism	0.01	
Rupture and eversion of uterus	0	
Total	100.0	

lescent fertility rate has dropped significantly over the past period from 4,357 per 1,000 teenage population in 2013 to 3,366 per 1,000 teenage population in 2017. The maternal mortality rate did not exceed 0.02 per 1,000 population. Maternal mortality ratio was within the range of 0.208-0.194 per 1,000 population. Incidence rate of extragenital pathology was very high and peaked in 2016 (1,010.800 per 1,000 population), Table 3.

In the structure of extragenital pathology the leading positions were occupied by anemia (35.2%), other obstetric complications (17%) and post-term pregnancy (16.2%), which all

together accounted for two thirds (68.4%) of all pathologies (1st rank), preceding or occurring during pregnancy and complicating its course. The second rank belonged to other obstetric complications (8.2%), diseases of circulatory system (5.1%), gestoses and pregnancy hypertension, including preeclampsia and eclampsia (4.5%), diseases of respiratory system (4.4%), endocrine system (3.7%) and digestive system (3.4%), which all together amounted 29.3% (Table 4).

Caesarean section (54.4%) and perineal rupture (18.4%) occupied the leading positions in the structure of obstetric pa-

thology and together they accounted for more than two thirds (72.8%) of all complications of childbirth and postpartum period (1st rank). The 2nd rank belonged to obstructed labor due to incorrect position or presentation of fetus (5.7%), other types of obstructed labor (5.3%), labor disorders and prolonged labor (4.5%), pathological conditions of umbilical cord (3.3%), bleeding during childbirth (2.9%) and postpartum hemorrhage (2.7%), a vacuum extractor-assisted childbirth (1.4%) and other postpartum infections (1.1%), which together accounted for one third of obstetric pathologies (29.9%), Table 5.

It should be noted that only 17.4% of women in labor were recognized as healthy based on the labor results, and the dynamics of this indicator was extremely variable: 11.1% in 2013, 15.7% in 2014, 22.9% in 2015, 18.8% in 2016 and 17.4% in 2017. In other words, the two-fold range was recorded: from 11.1% in 2013 to 22.9% in 2015. On average, 3.8% of women did not attend the women's consultation during pregnancy and this indicator was the highest in 2013 (13.5%) dropping abruptly already the next year to 1.8% with subsequent decline to the level of 1.7% in 2015 and to 1.5% in 2016. However, in 2017 it slightly increased again to the level of 3.8%.

In general, 85.1% of all births were partner births and this value ranged from the minimum of 76.9% seen in 2013 to the maximum of 90.7% observed in 2015. Still, in 2017 this rate decreased to 85.1%. As many as 75.1% of all births were accompanied by the active management of the 3rd stage of labor and this indicator gradually increased from the minimum value of 61.4% in 2013 to the maximum value of 79.6% in 2017. The mean frequency of lithotomy position during the 2nd stage of labor was 8.2%, B-Lynch suture imposition composed 0.5%, and volume expansion before PVPA amputation was 0.2%.

Overall, 25 deaths were recorded during the period of 5 years among pregnant women, women in labor and parturient women. Of these, 22.2% were women at 13-21 weeks of gestation, 7.4% were women at 22 or more weeks of gestation, 29.6% were women in labor and 40.7% were women in postpartum/post-abortion period (defined as the period of no more than 42 days after the event). The causes of maternal deaths in Almaty over 2013-2017 were as follows: 32% were associated with pregnancy, 48% were not related to pregnancy, 20% were due to abortion and 0% were due to ectopic pregnancy.

Most often, maternity mortality was associated with hospitals other than obstetric (56.3%), followed by maternity houses (25.0%), gynecology facilities (12.5%) and home (6.3%). No single patient from Almaty died in private clinics or other health care facilities (0% each). Among the causes of maternity mortality the first place belonged to obstetric bleeding and obstetric embolism (25.0% each) and the second position was held by uterine rupture (12.5%). Still, the unspecified causes of maternity mortality (coded as "other causes") were the most predominant (37.5%). As for the causes of death that were not associated with pregnancy, labor or post-partum period, the first place belonged to the diseases of circulatory system and other causes (41.7% each), while the pathology of digestive system was less common (16.7%).

In recent years a lot has been done in Kazakhstan to improve social protection of mothers and children. A three-level integrated model for the development of medical care has been created to improve the quality of obstetric and gynecological care. So, at the 1st level of this model medical aid is provided to pregnant women presenting with no complications, while at the 2nd level the care is provided to pregnant women with chronic disease or to those who had complications during present or previous preg-

nancies. The 3rd level of care is established for pregnant women with severe chronic disease or those who face serious threats to their life and health and/or to the life and health of their child. At the same time, each level of care is supplied with special medical services, i.e. neonatal advisory and transport services equipped with resuscitation vehicles and GPS monitors, medical counseling provided by highly qualified medical professionals via telemedicine devices or satellite communication systems – THURAVA, SCYPE. Implementation of systemic measures allowed reduction of maternal and infant mortality but much remains to be done [8].

The common measures of fertility in a given population include: number of births, crude birth rate, general fertility rate, age-specific fertility rates and total fertility rate. In this study we estimated the general fertility rate, which deciphers the number of births per year per 1,000 women aged 15 to 49 years [9]. The general fertility rate for the period under study increased significantly from 82.723 per 1,000 in 2013 to 86.614 per 1,000 population in 2017, which indicates an increase in the demographic potential observed over the recent years. At the same time, crude birth rate has been stable over the study period (25.975-26.289 per 1,000 population) signifying a steady state of demographic situation [10].

Despite the relative stability of abortion rate, abortion ratio increased in 2016 to the level of 32.694 per 1,000 population. Adolescent fertility rate has dropped significantly over 2013-2017 from 4.357 per 1,000 teenage population in 2013 to 3.366 per 1,000 teenage population in 2017, which can be regarded as a significant achievement in the development of perinatal health care system in the Republic of Kazakhstan. Maternal mortality rate did not exceed 0.02 per 1,000 population and maternal mortality ratio remained within the range of 0.208-0.194 per 1,000 population. This fact also witnesses to the effective implementation of maternal and child health programs [11].

Unfavorably high levels of extragenital pathology, which reached the value of 1,010.8 per 1,000 population in 2016, indicate insufficient control over the general health state of pregnant women. Alternatively, this might also indicate the insufficiency of measures undertaken for pregnancy planning in women of fertile age at the level of outpatient care [12].

Several other Kazakhstani studies could complement our findings. Kushkariva and co-authors reported on maternal mortality rate in South Kazakhstan province, which is bordering with Almaty. Maternal mortality rate ranged from 11.14 per 10,000 population in 2015 to 13.1 per 10,000 population in 2017. This exceeded the levels observed in our study even with respect to the difference in denominator used. Meanwhile, the national rates of maternal mortality showed very similar values (12.5 per 10,000 population in 2015 and in 2017) to those seen in South Kazakhstan [13]. It has to be noted that Almaty is a megalopolis with many tertiary level health care facilities that serve as referral centers for other regions of the country. This fact could explain lower rates of maternity mortality observed in our study since the city dwellers certainly have access to these health care facilities. Nurgaliyeva and co-authors reported on the rates of preeclampsia (4.98%) in the south of Kazakhstan, which covers 4 provinces: Almaty, Zhambyl, Kyzylorda and South Kazakhstan [14]. This rate exceeded that observed in our study (1.1%) and again, it might be attributed to better access of Almaty population to highly specialized medical health care.

Of course, this study has certain limitations as only one country region was included in the analysis. These results may not be representative for small towns and rural areas with lower

availability and access to quality health care. However, given the small number of epidemiological studies on perinatal health in the Republic of Kazakhstan, this project may be of interest as a model for analyzing the basic indicators of perinatal care in a modern Asian megalopolis. Our work can be reproduced by any epidemiologist or medical practitioner as the study reflects all the input variables and formulas used.

Conclusion. Effective perinatal technologies that were introduced in the Republic of Kazakhstan over past years, have demonstrated their high performance in achieving and maintaining a reasonable level of maternity and child health. This was particularly true for stable rate of general fertility and crude birth rate, and decreasing adolescent fertility rate. However, high rates of extragenital pathology are warning and indicate the need to develop and implement national preventive programs aimed at ensuring proper monitoring over maternity health indicators. Besides, additional measures have to be envisaged for pregnancy planning in women of fertile age at the level of outpatient care.

REFERENCES

1. Garvan J. At the crossroads: the health and welfare of new mothers. // *Contemp Nurse*. 2016 Dec;52(6):753-770.
2. Шалаганова ТЖ, Семенова ЮМ, Малон К, Оразгалиева ЖЕ, Даулетьярова МА. Медико-социальный портрет беременной женщины города Семей и информированность беременных женщин о социальных и психологических службах. // *Научно-практический журнал «Наука и здравоохранение»*. Семей, 2017, №1, с. 133-145.
3. Кыстаубаева АС, Танышева ГА, Шарипова МГ, Кырыкбаева СС, Семенова ЮМ, Ион Бологан. Влияние уровня содержания ассоциированного с беременностью плазменного белка-а (рарр-а) на развитие нарушений роста плода. // *Научно-практический журнал «Наука и здравоохранение»*. Семей, 2017, №5, с. 55-66.
4. Dauletayarova MA., Semenova YuM, Kaylubaeva G, Manabaeva GK., Toktabayeva B, Zhelpakova MS., Yurkovskaya OA, Tlemissoy AS, Antonova G, Grjibovski AM. Are Kazakhstan Women Satisfied with Antenatal Care? Implementing the WHO Tool to Assess the Quality of Antenatal Services. // *International Journal of Environmental Research and Public Health* (February 2018) 15(2):325.
5. Kystaubayeva A, Semenova Y, Tanysheva G, Bologan I, Akylzhanova Z. Evaluation of anthropometric characteristics of pregnant women from different ethnic and social groups and their influence on the weight of newborns. // *Georgian Med News*. 2016 Dec;(261):15-21. Russian. PMID: 28132036.
6. Yelissinova N, Grjibovski AM, Yelissinova A, Rakhypbekov T, Semenova Y, Smailova Z, Meirmanov S. Sociodemographic factors associated with infant abandonment in maternity hospitals in Kazakhstan: a case-control study. // *Public Health*. 2015 Jul;129(7):1010-3. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.009. Epub 2015 May 16. PMID: 25986952.
7. Dauletayarova M, Semenova Y, Kaylubaeva G, Manabaeva G, Khismetova Z, Akilzhanova Z, Tussupkaliev A, Orazgaliyeva Z. Are Women of East Kazakhstan Satisfied with the Quality of Maternity Care? Implementing the WHO Tool to Assess the Quality of Hospital Services. // *Iran J Public Health*. 2016 Jun;45(6):729-38. PMID: 27648415; PMCID: PMC5026827.
8. Betran A., Merialdi M. Epidemiologic trends internationally Maternal and perinatal morbidity and mortality. *Cesarean Delivery: A Comprehensive Illustrated Practical Guide*. – 2016.
9. Goyal, R. C. (2019). IAPSM's Text Book of Community Medicine. // *Indian Journal of Community Medicine: Official*

Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine, 44(2), 180.

10. Chalmers B. *Family-Centred Perinatal Care*. – Cambridge University Press, 2017.
11. Giannakou K. Perinatal epidemiology: Issues, challenges, and potential solutions // *Obstetric Medicine*. – 2020. – С. 1753495X20948984.
12. Serfaty A. et al. Perinatal health and medical administrative data: What uses, which stakeholders, what the issues for birth data?-Special REDSIAM // *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. – 2017. – Т. 65. – С. S209-S219.
13. Kushkarova A, Kaussova G, Buleshov M, Mendibay S, Doltayeva B, Semenova Y, Kotlyar A, Ivankov A, Glushkova N. Changes in provision of primary care in Kazakhstan following implementation of national healthcare programs. // *International Medical Journal*. Volume 25, Issue 04, April, 2020: 2089-2098.
14. Nurgaliyeva GT, Semenova YM, Tanysheva GA, Akylzhanova ZE, Bologan I, Manabayeva GK. Epidemiology of pre-eclampsia in the Republic of Kazakhstan: Maternal and neonatal outcomes. // *Pregnancy Hypertens*. 2020 Apr;20:1-6. doi: 10.1016/j.preghy.2020.02.003.

SUMMARY

PERINATAL CARE INDICATORS IN ALMATY, KAZAKHSTAN FOR 2013-2017: A CROSS-SECTIONAL STUDY

¹Kalibekova G., ²Rakhypbekov T., ¹Nurbakyt A., ³Semenova Y., ¹Glushkova N.

¹Kazakhstan Medical University "Higher School of Public Health"; ²Astana Medical University; ³Semey Medical University, the Republic of Kazakhstan

Protection of maternity and child health is of great medical and social importance. Provision of medical care to women and children in Kazakhstan is the major task for state policy. Still, the data on epidemiological indicators of perinatal care in Kazakhstan are rather limited.

This study was aimed at assessment of perinatal care indicators in Almaty, Kazakhstan Republic, over the period from 2013 to 2017.

The data on demographic characteristics of study population were obtained from online platform of the Republican Center for Health Development. The analysis of perinatal indicators was carried-out on the basis of statistical reporting form No. 32. We relied on the standard statistical formulas to calculate epidemiological indicators. All statistical tests were performed in SPSS software, Version 17.0 for Windows.

The crude birth rate over five years remained stable and was within the range of 25,975-26,289 per 1,000 population. The abortion rate constituted 2.018-2.272 per 1,000 population. The abortion ratio was growing until 2016 and composed 26.387 per 1,000 population. The adolescent fertility rate has dropped significantly over the past period from 4,357 per 1,000 teenage population in 2013 to 3,366 per 1,000 teenage population in 2017. The maternal mortality rate did not exceed 0.02 per 1,000 population. Maternal mortality ratio was within the range of 0.208-0.194 per 1,000 population. Incidence rate of extragenital pathology was very high and peaked in 2016 (1,010.800 per 1,000 population). Only 17.4% of women in labor were recognized as healthy based on the labor results.

Effective perinatal technologies that were introduced in the Republic of Kazakhstan have demonstrated their high performance in achieving and maintaining a reasonable level of maternity and child health. This was particularly true for stable rate of general fertility and crude birth rate, and decreasing adolescent fertility rate. However, high rates of extragenital pathology indicate the need to implement national preventive programs aimed at ensuring proper monitoring over maternity health indicators.

Keywords: perinatal care, perinatal health, maternal health, indicators of perinatal care, epidemiology.

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ В Г. АЛМАТЫ, КАЗАХСТАН ЗА ПЕРИОД 2013-2017 ГГ.: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Калибекова Г.З., ²Рахыпбеков Т.К., ¹Нурбакыт А.Н.,
³Семенова Ю.М., ¹Глушкова Н.Е.

¹Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения»; ²Медицинский университет Астана; ³Медицинский университет Семей, Республика Казахстан

Охрана здоровья женщин и детей имеет важное медико-социальное значение. Организация медицинской помощи женщинам и детям в Казахстане является предметом приоритетной политики здравоохранения. При этом исследования эпидемиологических показателей перинатальной помощи значительно лимитированы.

Цель исследования - оценка эпидемиологических показателей перинатальной помощи в г. Алматы за период с 2013 по 2017 гг.

Данные о характеристиках популяции получены на платформе Республиканского центра развития здравоохранения, а информация о перинатальном здоровье - посредством анализа данных статистической формы №32. Рассчитаны стандартные эпидемиологические показатели оказания перинатальной помощи. Анализ данных произведен в программе SPSS v.17.0 for Windows.

Выявлено, что общий коэффициент рождаемости за прошедшие пять лет находится в стабильном диапазоне 25,975-26,289 на 1000 населения, показатель аборт - в пределах 2,018-2,272 случаев на 1000 населения. Коэффициент количества аборт в 2016 г. увеличился с 24,542 до 26,387. Коэффициент подростковой фертильности снизился с 4,357 до 3,671 на 1000 подростков. Показатель материнской смертности составил не более 0,02 на 1000 населения. Коэффициент материнской смертности находился в диапазоне 0,208 - 0,194 на 1000 населения, выявлен высокий уровень заболеваемости экстрагенитальной патологией в 2016 г. - до 1010,800 на 1000 населения. По итогам родового процесса здоровыми признаны лишь 17,4% рожениц.

Таким образом, следует заключить, что эффективные перинатальные технологии в Республике Казахстан продемонстрировали высокие показатели в достижении и сохранении высокого уровня общего коэффициента рождаемости, снижении коэффициента фертильности подростков. Однако высокий уровень заболеваемости экстрагенитальной патологией свидетельствует о необходимости разработ-

ки и реализации национальных программ, направленных на обеспечение терапевтического контроля и повышение доступности подготовки к беременности у женщин фертильного возраста на амбулаторном этапе.

რეზიუმე

პერინატალური დახმარების ეპიდემიოლოგიური ინდიკატორები 2013-2017 წწ. პერიოდში ქ. ალმატაში: ჯვარედინი კვლევა

¹გ.კალიბეკოვა, ²ტ.რახიპბეკოვი, ¹ა.ნურბაკიტი,
³ი.სემიონოვა, ¹ნ.გლუშკოვა

¹ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი, “საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმაღლესი სკოლა”; ²ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³სემეის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

ქალებისა და ბავშვების ჯანმრთელობის დაცვას დიდი სამედიცინო-სოციალური მნიშვნელობა აქვს. ყაზახეთში ქალებისა და ბავშვებისათვის სამედიცინო მომსახურების ორგანიზება ჯანმრთელობის დაცვის პრიორიტეტული პოლიტიკის საგანია. ამასთან, კვლევები პერინატალური დახმარების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლების შესახებ ყაზახეთში მნიშვნელოვნად ღიმიტირებულია.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პერინატალური დახმარების ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლების შეფასება 2013-2017 წწ. პერიოდში ქ. ალმატაში.

მონაცემები პოპულაციის მახასიათებლების შესახებ მიღებულია ჯანდაცვის განვითარების რესპუბლიკური ცენტრის პლატფორმიდან, ხოლო ინფორმაცია პერინატალური ჯანმრთელობის შესახებ – სტატისტიკური ფორმა №32-ის მონაცემების ანალიზის საშუალებით. გამოთვლილია პერინატალური დახმარების სტანდარტული ეპიდემიოლოგიური მაჩვენებლები. მონაცემების ანალიზი ჩატარდა პროგრამით SPSS v.17.0, for Windows.

გამოვლინდა, რომ ხუთ წელიწადში შობადობის საერთო კოეფიციენტი სტაბილურად იყო 25,975 - 26,289-ის დიაპაზონში 1000 მოსახლეზე, აბორტის მაჩვენებელი - 2,018 - 2,272 1000 მოსახლეზე. მოზარდების ფერტილობის კოეფიციენტი შემცირდა 4,357-დან 3,671-მდე 1000 მოზარდზე. დედათა სიკვდილობის მაჩვენებელი შეადგინა არაუმეტეს 0,02-ისა 1000 მოსახლეზე. დედათა სიკვდილობის კოეფიციენტი 1000 მოსახლეზე იყო 0,208 - 0,194-ის დიაპაზონში, ექსტრაგენიტალური პათოლოგიით ავადობის მაჩვენებელი კი 2016 წელს იყო ძალიან მაღალი – 1000 მოსახლეზე 1010,800-მდე. მშობიარობის პროცესის შედეგების მიხედვით მშობიარეთა მხოლოდ 17,4% ჩაითვალა ჯანმრთელად.

ამრიგად, ავტორები დაასკვნა, რომ ყაზახეთში შობადობის კოეფიციენტის მაღალი დონის შენარჩუნებისა და მოზარდების ფერტილობის კოეფიციენტის შემცირების თვალსაზრისით ეფექტური პერინატალური ტექნოლოგიების მაჩვენებლები საკმაოდ მაღალია. თუმცა, ექსტრაგენიტალური პათოლოგიით ავადობის მაღალი მაჩვენებელი მიუთითებს ამბულატორიულ ეტაპზე ფერტილური ასაკის ქალების თერაპიული კონტროლის უზრუნველყოფისა და ორსულობისთვის მომზადების წვდომის გაზრდისაკენ მიმართული ეროვნული პროგრამების შემუშავებისა და რეალიზების აუცილებლობის შესახებ.

TOPICAL ISSUES OF COPD MANAGEMENT IN GEORGIA

¹Pkhakadze I., ²Ekaladze E., ³Jugheli K., ²Abashishvili L.

¹Akaki Tsereteli State University; ²Tbilisi State Medical University;
³Kutaisi D. Nazarishvili Family Medicine Regional Training Center, Georgia

COPD is currently the fourth leading cause of death in the world but it is projected to be 3rd leading cause because of continues increase of its risk factors [2,3]. COPD represents an important public challenge that is both treatable and preventable. COPD is the major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world and tobacco smoking is considered as one of the major risk factors.

Despite high population use of tobacco (50% of men and 4% women are daily smokers) and air pollution, COPD and asthma remain quite under-diagnosed in Georgia [1]. A 2008 population-based pilot study by the Global Alliance for Non Communicable Diseases measured five- times higher COPD prevalence in Georgia than official national prevalence measures [1].

With support from the United States Agency for International Development (USAID), the USAID Health Care Improvement Project (HCI) had been collaborated with the Ministry of Labor, Healthcare and Social Affairs of Georgia in 2012-2014 to improve quality of care for high-burden and under-diagnosed diseases, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

HCI Project showed that high-impact care services for prevention and treatment of asthma and COPD existed in Georgia but faced many challenges, including lack of supportive national policy and financing mechanisms, low knowledge and competence of providers, lack of essential medications and equipment, and lack of basic monitoring systems to track chronic respiratory disease rates and the quality of asthma and COPD management, resulting in prevalence of outdated, non-evidence-based disease diagnosis, classification, and treatment practices and poor patient outcomes [4].

As known COPD diagnosing and monitoring supposes assessment of following issues:

- Risk factors - especially tobacco smoking impact;
- Disease progression and development of complications;
- Medication therapy and medications for other problems;
- Frequency of COPD attack relievers use;
- History of exacerbations;
- Co-morbid conditions;
- Assessment of vital signs;
- Assessment of spirometric data.

COPD management effective plan includes four components: disease assessment and monitoring; modification of risk factors; stable COPD assessment; management of exacerbation.

Based on routine monitoring results of COPD quality improvement interventions became clear that even during the Project interventions in all regional ambulatory medical facilities and hospitals diagnostics and management of the diseases were significantly improved. Namely, medical records showed that average compliance to COPD management best practice from baseline 20% increase in average by 57% at ambulatory level and by 58% at hospital level and reached accordingly 77% and 78% [5].

The main achievements of the project were:

Improved medical record documentation and improvement in quality of COPD management on both – ambulatory and hospital levels of healthcare.

Significant improvement in evidence based medication treatment practice of COPD at ambulatory as well as hospital level of medical care.

Decreased in non-evidence based medications (metabolics, ephylline, myotropic spasmolytics, vitamins etc.) for COPD treatment.

Basic knowledge and skills of providers improved significantly.

Significant improvement in the view of patient awareness.

The aim of our study was to evaluate the effectiveness (quality, consistency and continuity) of the provided medical care in COPD patients in one of the regions of Georgia. For that purpose, the received results were compared to the data from USAID HCI project in Georgia in 2012-2014.

The specific questions we seek to address with this study were:

What kind of change in the quality of care indicators (COPD) is seen in 5 years from the ending of USAID Healthcare Improvement Project in Georgia;

What is the knowledge, attitude and experience of physicians and patients regarding COPD management/self-management as a chronic disease; what is the patients' experience regarding delivered medical care;

What is the quality of decreasing utilization of non-evidence based services (including medications and diagnostic tests).

Material and methods. In order to evaluate the effectiveness of medical care, 7 rural primary care units and 1 hospital have been selected. All these healthcare providers were beneficiaries of the USAID HCI project (2012-2014), which worked with the Ministry of Labour, Health and Social Affairs and other stakeholders in Georgia to address the quality, consistency, and continuity of medical care; to improve access and usage of evidence-based medical information by physicians; and to enhance the availability of modern evidence-based treatments throughout Georgia.

For evaluating the items mentioned above:

All medical records registered with diagnosis of COPD were reviewed

Doctors participating in COPD management were interviewed

Patients diagnosed with COPD and treated or supervised in ambulatories and hospitals participating in the study were interviewed.

For collecting data, 152 medical records with COPD diagnosis during those periods in the selected clinics were analyzed.

Besides medical record review, the interviews with special questionnaires of those specialists (n=42) who were involved in COPD diagnosis and management have been conducted. The study involved also interviews of the patients (n=83) who were under the supervision or treated for COPD during this period. So, information was gathered from different sources with standardized questionnaires: providers, patients and medical record reviews. Research period was defined from March 2017 till March 2019 (distribution of healthcare facilities are shown in the table 1).

Table 1. The number of reviewed medical records, interviewed patients and physicians

	records	Patients	Physicians
Ambulatories/Primary care units	89	47	24
Hospitals	63	36	18
Total number	152	83	42

Table 2. Indicators of hospital management of COPD: Percent of medical record of patients discharged for COPD with documented evidence-based best practices

	Hospitals*	2019 y., %	2015 y., %**
Fully completed standard discharge form	51	81	75
Prescription of COPD controller medication at discharge	54	86	75
Bronchodilator prescription at discharge	49	78	75
Smoking status assessment and intervention	63	100	100
Spirometry results recorded	13	21	25
Severity of respiratory status recorded	63	100	100
Oxygen given if indicated	63	100	100
Pulsoxymetry measured at admission	63	100	100
Vital signs (heart rate, blood pressure, respiratory rate, temp.) recorded at admission	63	100	100

* - total number of patients – 63; ** - this percentage is calculated from the total number of medical records reviewed n=340

All formative and evaluative assessment components were non-invasive, consisting of anonymous written questionnaires by physicians and patients and medical record reviews without any identification of individual provider, physician or patient information. Interview was conducted after receiving preliminary written consent from the respondent.

This study protocol is approved by an Ethical Committee Review Board at ATSU.

The main points to evaluate effectiveness of COPD ambulatory management were based on the following: updated code of classification at the last visit, documentation of all vital signs at last visit, spirometry documentation at last visit, Tobacco status and tobacco cessation counseling documentation, Prescription of LAMA, inhaled or nebulized anticholinergic, steroids at last visit, No prescription of non-evidence based medications at last visit, assessment of COPD acuteness by valid questioner (CAT), the number of hospitalizations during last 6 month. The periods of recurrences during the last 6 months.

The main points to evaluate effectiveness of COPD hospital management were: documentation of vital signs and pulsoximetry at admission, prescribing oral steroid at any time of hospitalization, repeated nebulized therapy during first 2 days of hospitalization, prescription of only evidence based medication therapy, documentation of spirometry in any place of medical record, assessment of smoking status and counseling, prescription of bronchodilators at discharge, prescription of medications for exacerbation prevention at discharge, fully completed standard discharge form.

The main points used for the interviewing patients were based on the following items: last visit a healthcare provider for COPD, number of COPD exacerbation during last 6 month, medications used for COPD treatment, medications used for COPD symptoms (SOB, cough), medications used to prevent COPD symptoms (SOB, chest tightness), in case

of inhalers—are they taught proper inhaler usage technique, tobacco cessation counseling by doctor, quality of modification of lifestyle to achieve better COPD control after doctor's advice.

Physicians were interviewed with the questionnaire from the HCI Healthcare improvement Project in Georgia, which was the part of a big questionnaire used for evaluation of clinical medical services. The data was statistically evaluated by SPSS 20.0.

Results and discussion. With our study we tried to check the progress sustainability of the results of the HCI project.

We reviewed 152 medical records, interviewed 42 physicians and 83 patients. As Table 2 shows the effectiveness of COPD management is still in a good quality according to the medical record documentation in hospitals: standard discharge forms are fully completed in 81% of hospitals which is with 6% more compared to the 2015 year ($p<0.05$), prescription of COPD controller medication is 86% and bronchodilator prescription at discharge -78% (greater with 11% ($p<0.01$) and 3% ($p<0.01$) compared to previous data). All the following measurements - assessment and intervention smoking status, severity of respiratory status, oxygenation - in case of indication, vital signs (heart rate, blood pressure, respiratory rate, temp.) recorded at admission – were done and recorded accordingly in 100% of cases. So, improvement tendency is obvious in all aspects of treatment/management but spirometry results recorded - 21%, that is 4% less ($p<0.01$) compared to the HCI project results.

Table 3 shows the effectiveness of COPD management according to the medical record documentation in primary care units/ambulatories: only issue what was identified in this field was „smoking status assessed and counseling/ treatment provided” – in 79.8% of total number of patients, which is 8% less ($p<0.05$) compared to the 2015 year. There were no other statistically significant differences.

Table 3. Indicators in ambulatory management of COPD:
Percent of medical records of patients seen for COPD with documented best practices

	Primary care unit/ambulatory*	2019 %	2015 ** %
Smoking status assessed and counseling/ treatment provided	71	79.7	88
Triggers (pets, dust, smokers, etc.) assessed and modification plan recorded	89	100	100
Risk-factors (body mass index, diet) assessed and modification plan recorded	89	100	100
Treatment plan adjusted to severity/control status	89	100	100
Status of COPD control is recorded	89	100	100
Classification/severity status documented	89	100	100

*Total Number of patients – 89. **this percentage is calculated from the total number of medical records reviewed n=340

Table 4. Results received from the interviewing of patients

	Ambulatories/Primary care units, n=47	%	Hospitals, n=36	%
Medications used during COPD treatment, symptoms and prevention	47	100	36	100
Guidance for proper technique of inhalers use	28	59.6	26	72.2
Counseling for tobacco cessation/healthy lifestyle	35	74.5	23	63.9

Patient interviews consisted of list of questions, which were summarized into the 3 main points: medications used during COPD treatment, symptoms and prevention; guidance for proper technique of inhalers use and counseling for tobacco cessation. The results showed that all patients are aware of the medications they use during different stages of their disease, though there is a gap in the proper usage of the inhalers - only 59% of the ambulatory patients and 72% of hospitals' patients use the inhalers with proper technique (table 4). As tobacco smoking is one of the main predisposition factor for COPD, the counseling of population (especially COPD patients) plays great role in the prevention/management of the disease. Our data shows that 74.5% and 63.9% of the patients (primary care/ambulatory and hospitals, accordingly) answered, that they were appropriately guided by the doctor during each visit. Remaining responds were either negative, or the provided guidance was considered as non-effective (non-completed, rare, nonsystematic, insufficient, etc).

Interviewing of the physicians revealed that healthcare practitioners are very well-trained and confident in the diagnosing, management and treatment of COPD with guidelines in both types of providers. Primary care physicians/family doctors consider their guidance absolutely appropriate in terms of use of inhalation techniques and smoking cessation promotion. At the same time, physicians from hospitals think that their promotion is not sufficient, as well as their role is very low in the follow-up after hospitalization for an acute exacerbation of COPD.

Study results proved effectiveness of quality improvement interventions in COPD diagnosing and management in Project supported ambulatory and hospital facilities.

Conclusion. Based on our data the sustainability in the treatment and management of COPD is still in progress. Two main areas need to be paid special attention: patient consultation/education and timely diagnostics of the disease: Patient interview results showed the tendency of decrease in patient consultation/education in terms of quantity as well as quality. This indicates the strong need of interventions of patient education and inform-

ability. Special attention should be paid to the patients' consultation on tobacco cessation on every visit with each smoker.

The physicians interviewing revealed the problem of COPD diagnostics related to the 2 possible issues: firstly, either not all the ambulatories are equipped with spirometers or there is a lack of trained cadre in this area, second reason could be related to the financial issues, as this examination is not covered by universal health care state program.

In the course of interviews, physicians have expressed their concerns about the limited time in preventing the patient's education. They think that it is extremely important to train not only family doctors but also nurses to be able to consult patients (short-term (3-5 minute)) about the interventions for tobacco cessation.

REFERENCES

1. Georgia Profile of Health and Well-being WHO, 2017.<http://www.euro.who.int>
2. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report; Global initiative for chronic obstructive lung disease, Inc. 2019.
3. GOLD Pocket Guide to COPD Diagnoses, Management and Prevention; A Guide for Health Care Professionals, Global initiative for chronic obstructive lung disease, Inc. 2018. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
4. Results of the assessment of effectiveness and cost-effectiveness of Quality Improvement Interventions in COPD management of USAID Healthcare Improvement Project in Georgia Final Report, 2014
5. https://www.usaidassist.org/sites/assist/files/improving_health_care_resultslegacy_hci_sept2014_0.pdf
6. USAID ASSIST Project Applying Science to Strengthen and Improve Systems Georgia Country Report FY14, 2014
7. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2018 [internet publication]

8. Ford ES, Croft JB, Mannino DM, et al. COPD surveillance - United States, 1999-2011. *Chest*. 2013 Jul;144(1):284-305.
9. Raheerison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009 Dec;18(114):213-21.
10. Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ, et al. Cochrane corner: is integrated disease management for patients with COPD effective? *Thorax*. 2014 Nov;69(11):1053-5
11. Jolly K, Sidhu MS, Hewitt CA, et al. Self management of patients with mild COPD in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018 Jun 13;361:k2241.
12. Warnier MJ, van Riet EE, Rutten FH, et al. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013 Mar;41(3):727-34.
13. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, et al. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 20;(8):CD010744

SUMMARY

TOPICAL ISSUES OF COPD MANAGEMENT IN GEORGIA

¹Pkhakadze I., ²Ekaladze E., ³Jugheli K., ²Abashishvili L.

¹Akaki Tsereteli State University; ²Tbilisi State Medical University; ³Kutaisi D. Nazarishvili Family Medicine Regional Training Center; Georgia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world. USAID Health Care Improvement Project (HCI) had collaborated with the Ministry of Labor, Healthcare and Social Affairs of Georgia in 2012-2014 to improve quality of care for high-burden and under-diagnosed diseases, including asthma and COPD.

The Aim of the study was to evaluate the effectiveness (quality, consistency and continuity) of medical care in COPD patients in one of the regions of Georgia after 5 years from the ending of the project. The received results of our research were compared to the data from USAID HCI Project.

In order to evaluate the effectiveness of medical care, 7 rural primary care units and 1 hospital have been selected. Information was gathered with standardized questionnaires: from providers, patients and medical records: 42 physicians and 83 patients were interviewed, 152 medical records were reviewed. Research period was defined from March 2017 till March 2019. Research protocol is approved by an Ethical Committee Review Board at ATSU.

All indicators showing the quality and effectiveness of COPD management (prescription of COPD controller medications, bronchodilators, documented procedures, etc) are improved. Improvement tendency is obvious in all aspects of treatment/management, except spirometry results recorded, which is 4% less compared to the project results. Documentation from the primary care units showed decreased indicator of counseling provided for smoking cessation by 9%.

Based on our data the sustainability in the treatment and management of COPD is still in progress. Two main areas need to be paid special attention to: patient consultation/education and timely diagnosis of the disease.

Keywords: COPD, Risk factors, Tobacco smoking, bronchodilators.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ В ГРУЗИИ

¹Пхакадзе И.Дж., ²Экаладзе Э.Н., ³Джугели К.Н., ²Абашишвили Л.Б.

¹Государственный университет Акакия Церетели; ²Тбилисский государственный медицинский университет; ³Кутаисский региональный тренинг-центр Семейной медицины им. Д. Назаршвили, Грузия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин хронических заболеваний и смертности в мире. В 2012-2014 гг. в Грузии USAID осуществил проект совместно с Министерством по делам вынужденно перемещенных лиц из оккупированных территорий, труда, здравоохранения и социальной защиты (USAID Health Care Improvement Project - HCI) по улучшению качества медицинской помощи при заболеваниях высокого риска и менее диагностируемых, таких как астма и ХОБЛ.

Цель исследования - оценка эффективности медицинских услуг, оказанных больным хронической обструктивной болезнью легких - качество, постоянство и непрерывность наблюдения, в одном из регионов Грузии (Имерети); полученные результаты сопоставить с данными проекта, проведенного в Грузии в 2012-2014 гг. (USAID HCI; ASSIST).

Для оценки медицинских услуг (наблюдение) отобраны 7 учреждений первичной медицинской помощи (поликлиники) и 1 больница в регионе Имерети. Информация собрана с помощью стандартизированной анкеты: рассмотрены 152 истории болезни пациентов с ХОБЛ. Опрошено 42 врача и 83 пациента, зарегистрированные с диагнозом пневмония.

Исследование проводилось с марта 2017 г. по март 2019 г. Протокол исследования одобрен Комиссией по этике Государственного университета им. Акакия Церетели (Протокол №2, от 1 марта 2017 г.)

Результаты проведенного исследования выявили, что эффективность лечения ХОБЛ улучшена по всем показателям. Тенденция к улучшению очевидна во всех аспектах лечения, кроме использования спирометрии в качестве диагностического метода исследования - этот показатель понизился на 4%.

Анализ полученных результатов показал, что устойчивость лечения и управления ХОБЛ еще не полностью усовершенствованы. Для достижения прогресса в этой области необходимо сосредоточить внимание на информировании пациентов и своевременной диагностике заболевания.

რეზიუმე

ფილტვის ქრონიკული დაავადებების მართვის გამოწვევები საქართველოში

¹ი.ფხაკაძე, ²ე.ეკალაძე, ³კ.ჯუღელი, ²ლ.აბაშიშვილი

¹აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ³ქუთაისის დ.ნაზარშვილის საოჯახო მედიცინის რეგიონული ტრენინგ-ცენტრი, საქართველო

ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება (ფქოლ) ქრონიკული ავადობისა და სიკვდილიანობის

ერთ-ერთი ძირითადი მიზეზია მსოფლიოში. 2012-2014წწ. საქართველოში USAID-ის მიერ საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის სამინისტროსთან ერთად განხორციელდა პროექტი (USAID Health Care Improvement Project - HCI), რომლის მიზანაც იყო სამედიცინო მომსახურების ხარისხის გაუმჯობესება მაღალი რისკისა და ნაკლებად დიაგნოსტირებული დაავადებების შემთხვევაში, როგორცაა ასთმა და ფქოლ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფილტვის ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით ავადმყოფების სამედიცინო მომსახურების ეფექტურობის (ხარისხი, მეთვალყურეობის მუდმივობა და უწყვეტობა) შეფასება საქართველოს ერთ-ერთ რეგიონში (იმერეთი). მიღებული შედეგები შედარებული იყო 2012-2014 წწ. საქართველოში განხორციელებული პროექტის (USAID HCI; ASSIST) მონაცემებთან.

სამედიცინო მომსახურების (მეთვალყურეობის) შეფასების მიზნით შერჩეული იყო იმერეთის რეგიონის პირველადი ჯანდაცვის 7 ობიექტი (ამბულატორია) და 1 ჰოსპიტალი. ინფორმაცია სხვადასხვა წყაროდან შეგროვდა სტანდარტიზებული კითხვარის მეშვე-

ობით: განხილულია 152 სამედიცინო ისტორია, სადაც რეგისტრირებული იყო ფქოლ; გამოკითხულია აღნიშნული დაავადების მართვაში ჩართული 42 ექიმი და ზემოაღნიშნული დაწესებულებებში რეგისტრირებული 83 პაციენტი ფქოლ-ით. კვლევა მიმდინარეობდა 2017 წლის მარტიდან 2019 წლის მარტამდე. კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებულია აკაკი წერეთლის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ეთიკის კომისიის მიერ (ოქმი №2, 1 მარტი 2017წ.) კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ ფქოლ-ის მართვის ეფექტურობა ყველა მანქანების მიხედვით გაუმჯობესდა, გარდა სპირომეტრიისა, რომლის მანქანებელი 4%-ით შემცირდა.

მიღებული მონაცემების ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ ფქოლ-ის მკურნალობისა და მართვის მდგრადობა ჯერ ისევ არ არის ბოლომდე მიღწეული. პროგრესის მისაღწევად ამ სფეროში ყურადღება უნდა გამახვილდეს პაციენტთა კონსულტირება/განათლებაზე. შედეგების შემდგომი გაუმჯობესების მიზნით და უფრო მაღალი პროგრესის მისაღწევად აუცილებელია განსაკუთრებული ყურადღება მიექცეს პაციენტთა კონსულტირება/განათლებას და დაავადების დროულად დიაგნოსტირებას.

ПРАВО НА ЭВТАНАЗИЮ КАК ПРАВО ЧЕЛОВЕКА ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ

¹Гиляка О.С., ²Мерник А.М., ³Ярошенко О.М., ³Гнатенко К.В., ²Слюсар А.М.

¹Национальная академия правовых наук Украины, Харьков, Украина; ²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков; ³Восточноукраинский национальный университет им. В. Даля, Северодонецк, Украина

Фундаментальным правом человека, занимающим центральное место в системе неимущественных прав, направленных на обеспечение естественного существования физического лица, является право человека на жизнь. На сегодняшний день право на жизнь признается одним из приоритетных прав человека во всем мире, однако необходим пересмотр содержания права на жизнь в контексте его соотношения с правом человека на смерть.

Если предположить, что трансформационные процессы мирового сообщества развиваются таким образом, что право на смерть путем эвтаназии станет неотчуждаемым, основополагающим правом каждого человека, то следующий вопрос, который предстанет перед человечеством – это необходимость его урегулирования социальными регуляторами, определения объективного и субъективного круга, процедуры и порядка проведения, классификации видов, так как одной из предпосылок защищенности основных прав человека является закрепление этих прав государством в юридических нормах, т.е. выражение права на смерть путем эвтаназии понятием субъективного юридического права, в таком случае право на смерть путем эвтаназии характеризует возможности субъекта эвтаназии, осуществление которых зависит от его сознательного выбора и решения.

Важное значение имеет социально-правовое регулирование института эвтаназии, который следует формировать в пределах медицинского права, как институт права, т.е. промежуточный элемент между нормой и отраслью, который

является совокупностью специализированных, дифференцированных правовых норм, направленных на урегулирование общественных отношений, возникающих при лишении жизни больного с целью облегчения его страданий и характеризуется собственной структурой, субъективным составом, терминологией и особыми методами правового регулирования.

Право на жизнь – это личное неимущественное право человека, которое заключается в предоставлении возможности самостоятельно решать все основные вопросы принадлежащей ему жизни. Если рассматривать эвтаназию, как право на смерть, то можно судить о том, что она имеет такое же происхождение, как и право на жизнь, или является частью права на жизнь, поскольку последнее включает в себя право распоряжаться своей жизнью. Право на жизнь прошло долгий и сложный путь признания на международном и национальном уровнях, а право на смерть не рассматривалось в рамках философско-правовой мысли, правовой доктрины и не являлось предметом закрепления в законодательстве [1]. Вопрос законодательного закрепления и легализации института эвтаназии как в материальном, так процессуальном аспектах во многих странах мира остается нерешенным. Легализация этого института вызывает правовые дискуссии среди ученых в отрасли медицины, философии и права. Актуальность и необходимость обращения и акцентирования внимания общества и специалистов из сферы права на этот вопрос ствится, в первую очередь, потому что современная

юридическая наука среди приоритетных ценностей человечества выделяет именно права человека. В условиях научно-технического прогресса права человека приобретают свою актуальность через постоянное развитие, открывает новое измерение прав человека, раскрываясь в четвертом поколении генезиса и предполагает право человека на смену пола, трансплантацию органов и эвтаназию.

Цель исследования - обосновать необходимость создания института эвтаназии в пределах медицинского права национальных правовых систем современности как формы реализации права человека на смерть.

Рассматриваются вопросы создания института эвтаназии, его медико-правовой характер и правовое регулирование, проблематика внедрения института, механизмы его реализации в современном демократическом обществе. Методологическую основу исследования составляют общенаучные методы, к которым относятся системный анализ, системное моделирование, диалектический метод.

Право на жизнь по сей день признается одним из приоритетных прав человека в мире, закрепляется во многих международно-правовых и внутригосударственных документах, гарантируется разветвленной системой международных и национальных институтов. Однако представляется необходимым пересмотр содержания права на жизнь в контексте его соотношения с правом человека на смерть.

Следует отметить, что в рамках проводимого научного исследования стоит задача рассмотрения права на смерть именно путем проведения процедуры эвтаназии. Любые другие формы реализации права на смерть не являются предметом данного исследования.

Современное состояние исследования права человека на смерть путем эвтаназии характеризуется невысокой степенью изучения, что обусловлено запретом института эвтаназии в большинстве стран мира. Однако запрет института эвтаназии в большинстве стран мира и большой спрос на эту процедуру в странах, где она разрешена не только среди граждан страны, но и иностранцев (например, Швейцария) [2], позволяет сделать вывод, что признание и закрепление права на смерть путем эвтаназии на конституционном уровне и легализация этого института в рамках правового поля в странах мира является будущим человечества, и со временем будет восприниматься в сознании личности оправданно и естественно.

Приведенный пример трансформации общественного сознания видится вполне примерным относительно сегодняшнего субъективного восприятия личностями права человека на смерть путем внедрения института эвтаназии, который вполне вероятно пройдет путь от полного его отрицания к признанию, закреплению и обеспечению на международном и национальных уровнях.

Важное значение имеет социально-правовая роль правового регулирования, так как основным свойством системы права любой страны должен быть ее динамизм. Эта характеристика означает, что система права не стоит на месте, а осуществляет оперативное реагирование на возникновение новых изменений и дополнений старых общественных отношений, осуществляя при этом правовое регулирование или внося соответствующие изменения в устаревшие нормы права. Система права всегда старается находиться в актуальном состоянии в отношении развития общества. Определяющая роль в этом принадлежит законодателю, который на основе требований юридической практики и общества осуществляет правотворчество, основываясь на

принципе оперативности, т.е. поддержания национального законодательства в актуальном состоянии, разработке новых законов, в случае необходимости, внесение изменений, дополнений к старым нормативно-правовым актам, а также отмене неактуальных и ненужных актов или их отдельных положений.

На сегодняшний день возникает необходимость в реагировании национальных систем права на соответствующую степень развития общественно-правовых отношений, которые формируются в связи с реализацией права человека на смерть путем эвтаназии. Такое реагирование должно быть объективизировано в конкретных действиях законодательных органов государственной власти по подготовке и принятию соответствующих нормативно-правовых актов.

Если судить о легализации института эвтаназии в странах Европы, Америки, Азии, то целесообразно отметить, что его закрепление в законодательстве ряда стран – это скорее исключение из общих правил, чем мировая тенденция. Этот тезис подтверждается тем, что проведение как активной, так и пассивной эвтаназии не запрещено в Нидерландах, Бельгии, Швейцарии, некоторых штатах США, Австралии и Люксембурге. Пассивная эвтаназия не разрешена, но и не запрещена в Германии, Испании, Франции, Албании, Израиле, однако эти страны выступают против введения активной эвтаназии. В Канаде и Японии по сей день обсуждается возможность легализации «права на смерть».

Первой страной, в которой легализовали добровольную смерть, является Нидерланды [4]. В 1984 году Верховный суд страны признал добровольную эвтаназию приемлемой. Однако, ее легализация и нормирования в пределах закона осуществлены в 2002 году путем принятия «Закона о прекращении жизни по желанию или помощь в самоубийстве». Нормы этого закона распространяются исключительно на смертельно больных пациентов, у которых нет шансов на выздоровление или хотя бы на значительное улучшение состояния. Как к самим пациентам, так и к врачам закон выдвигает достаточно серьезные требования по соблюдению процессуальных норм. Решение о процедуре эвтаназии пациент должен выразить исключительно сам. Опекуны и родители имеют юридическую силу только в случае, если пациентом выступает несовершеннолетний. Иностранцы не могут осуществлять эвтаназию в Нидерландах.

Следующей страной, которая в 2002 г. легализовала активную эвтаназию, стала Бельгия [5]. Нормы права по регулированию института эвтаназии похожи на действующие в Нидерландах. Добровольно уйти из жизни могут только смертельно больные пациенты, испытывающие невыносимые страдания и достигшие восемнадцатилетнего возраста. В стране создана специальная федеральная комиссия, к компетенции которой относится надзор и контроль над деятельностью врачей, совершающих эвтаназию, выдавая соответствующие заключения на нее.

Что касается лиц, не достигших восемнадцатилетнего возраста, однако смертельно больных и испытывающих невыносимые страдания, то в 2014 году королем Бельгии подписан первый и на сегодня единственный в мире закон о детской эвтаназии, позволяющий применение эвтаназии для несовершеннолетних детей [6]. Это может произойти по собственному желанию, согласию родителей или опекунов и при наличии документального подтверждения психиатра и психолога об осознании неизлечимым ребенком своего выбора [7].

Швейцарское законодательство в сфере эвтаназии счита-

ется самым либеральным в мире, поскольку в стране разрешено проведение эвтаназии не только в отношении граждан страны, но и в отношении иностранцев [8]. Обращает внимание способ легализации института эвтаназии в Швейцарии путем проведения референдума. Следует предположить, что нормирование института эвтаназии в рамках права и его легализация именно таким образом соответствуют современному уровню развития человечества и базируется на принципах демократии, верховенства права и защиты прав и свобод человека. Принятие решения по вопросу легализации института эвтаназии в той или иной стране путем референдума позволит минимизировать разногласия между нормами морали, религии и права по этим вопросам, так как сознательный выбор населения страны отражает реальное состояние общественного сознания по поставленному вопросу.

Что же касается Швейцарии, то инициаторами референдума в стране выступили Федеральный демократический союз и Евангельская партия, которые пытались прекратить использование эвтаназии в отношении иностранцев путем референдума, так как в практическом измерении сложилась ситуация, когда Швейцария стала единственной страной в мире, где: 1) институт эвтаназии легализован; 2) субъектами эвтаназии могут быть как граждане, так и иностранцы, что, в свою очередь, привело к массовому проведению процедуры эвтаназии в отношении иностранцев в стране. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности и общественной необходимости легализации института эвтаназии в странах мира. Следует отметить, что на референдуме жители Швейцарии в абсолютном большинстве (84,5%) высказались за легализацию эвтаназии для неизлечимо больных, в том числе и иностранцев [9].

В США правовое регулирование института эвтаназии обусловлено федеративным территориальным устройством государства, где каждый отдельный штат вправе устанавливать собственные законы в целом, и по вопросу эвтаназии, в частности. Так, например, в Орегоне, Вашингтоне, Монтане, Вермонте и Калифорнии эвтаназия разрешена [10]. Добровольный уход из жизни может быть разрешен исключительно смертельно больному, которому осталось жить не более полугода. Поставленный ему диагноз должен быть подтвержден как минимум двумя независимыми врачами. Причем сам пациент должен не только подтвердить, что находится в здравом уме, но и выразить свое желание расстаться с жизнью трижды. Обращает внимание, что в штате Орегон врач имеет право выписать неизлечимо больному человеку смертельную дозу препарата, но ввести его себе пациент должен сам. В штате Джорджия эвтаназия законодательно запрещена. Анализ ситуации в других штатах США выявил, что эвтаназия запрещена, а ее незаконное проведение влечет за собой уголовную ответственность.

Что касается легализации эвтаназии в странах мира, прослеживается определенная закономерность между странами, которые легализовали эвтаназию – это высокий уровень жизни населения и реальное соблюдение и защита, гарантированных государством, прав человека, демократизм и либеральность государственной политики, высокое правовое сознание и уровень образованности населения [1]. Можно сделать вывод, что необходимым условием теоретической разработки и практической объективизации в реальные общественные отношения права на смерть путем эвтаназии, как права человека четвертого поколения, является достижение соответствующей степени развития общества той

или иной страны, обеспечение высокого уровня развития прав человека, экономических и социальных благ населения.

На современном этапе развития законодательства по основополагающим правам и свободам человека других стран [11] вопрос о нормативно-правовом закреплении права на смерть и принятие специального закона, содержанием которого станет регулирование вопроса понятия, задач, принципов и процедуры эвтаназии на государственном уровне не рассматривается. Однако данный вопрос все больше привлекает внимание ученых и изучается на уровне доктрины.

Последствия легализации эвтаназии являются не только персональными для человека, к которому она применяется, она выражает правовую позицию государства по отношению к правам человека в целом, которая может не совпадать с общественным мнением. Обязанностью государства является создание условий для облегчения страданий больных, а не для прекращения их смертью. Обеспечение права на жизнь на национальном уровне должно осуществляться через государственную поддержку, в том числе и за счет развития паллиативной помощи как альтернативы эвтаназии. Паллиативная помощь (англ. «palliative care») является одним из видов медицинской помощи, которая, согласно толкованию ВОЗ, улучшает качество жизни пациентов, которые сталкиваются с опасными для жизни болезнями и их семей, путем предотвращения и облегчения их страданий и боли, а также других физических, психосоциальных и духовных проблем. В общем, определяется необходимость постоянного мониторинга глобального доступа к паллиативной помощи через ВОЗ, ЮНИСЕФ, Всемирной медицинской ассоциации, Всемирной ассоциации медицинского права, других международных неправительственных организаций. Право на жизнь вполне логично подразумевает право на паллиативную помощь, которая, в пределах права человека на охрану здоровья, является не просто одним из прав пациента в контексте медицинского права, но и вполне реальным средством реализации права человека на жизнь и одновременно защитой этого права.

Как отмечает А. Цомко-Пестерева [12] все дискуссии об эвтаназии, все «за и против» – ничто иное, как «нимущественный конфликт» из-за права на жизнь. Представители двух противоположных точек зрения никогда не смогут прийти к консенсусу, пока общество не решит, кем является человек по отношению к своей жизни – владельцем или держателем.

Ряд ученых считают [13-16], что легализация активной и пассивной эвтаназии может привести к следующим негативным последствиям:

– во-первых, институт эвтаназии противоречит медицинской этике, поскольку деятельность врача в соответствии с клятвой Гиппократова должна быть направлена на сохранение жизни человека, а не на ее прекращение. Этический кодекс врача многих современных стран закрепляет этот принцип и отмечает, что задачей врача является уменьшение страданий при неизлечимых болезнях, при рождении и наступлении смерти, т.е. акцент делается на развитии и совершенствовании паллиативной медицины;

– во-вторых, институт эвтаназии может вступать в противоречие с религиозными нормами. Институт эвтаназии, рассматриваемый через призму христианских религиозных норм, может приравниваться к акту самоубийства, которое в религиозной доктрине является тяжким грехом. В связи с вышеизложенным, легализация института эвтаназии мо-

жет привести к массовому неприятию его членами религиозных институтов гражданского общества. А построение стабильной правовой системы в любом государстве требует не создания, а преодоления коллизий и противоречий между правом и религиозными нормами, достижения глубокого и гибкого взаимодействия между ними;

– в-третьих, правовой аспект. Легализация эвтаназии и урегулирование общественных отношений, связанных с процедурой ее проведения, требуют нормотворчества уполномоченными на это субъектами по разработке, рассмотрению, принятию и официальному опубликованию: 1) соответствующих изменений в основных законах стран мира, которые будут закреплять право на смерть на уровне конституционно-правового регулирования. Следует отметить, что вопрос конституционно-правового регулирования института эвтаназии является объемным по форме и сложным по содержанию и должен стать предметом рассмотрения отдельного исследования;

2) специальных законов по определению основных терминов института эвтаназии, закрепление правового статуса субъектов, процедуры и порядка ее проведения, установления ответственности за правонарушения, которые могут возникать в результате нарушения прав и обязанностей субъектами эвтаназии. Следует отметить, что работа нормотворчества по урегулированию вопроса эвтаназии в правовом поле предполагает необходимость привлечения специалистов по медицине и права, иностранных экспертов;

3) соответствующих изменений в уже действующее законодательство относительно структурных элементов института эвтаназии, которые находятся на границе с другими отраслями права, в частности в уголовный и гражданский кодексы, основы законодательства о здравоохранении.

Отдельно следует отметить, что в рамках создания эффективного правового механизма реализации права на смерть путем эвтаназии, недостаточно только создания соответствующей нормативно-правовой базы для гарантирования добросовестности проведения этой процедуры, поэтому возникает вопрос о необходимости создания специального органа, осуществляющего надзорные функции. Весь этот процесс требует значительных финансовых затрат. В современных условиях во многих странах мира существуют более первоочередные проблемы, требующие немедленного решения в экономическом и социальном секторе, поэтому приоритеты в государственной политике на сегодняшний день имеют другой вектор;

– в-четвертых, криминализация медицины, злоупотребления среди медицинского персонала и пренебрежение своим профессиональным долгом, вероятность ошибочного диагноза, возможности злоупотреблением правом родственниками для имущественного обогащения – сборные риски, которые можно объединить в один пункт, поскольку они являются вероятными, но не обязательными после легализации эвтаназии.

Наряду с анализом взглядов ученых и специалистов, выступающих против легализации института эвтаназии, следует рассмотреть соображения авторов, пытающихся доказать необходимость возникновения указанного института в правовых системах современности:

– во-первых, предоставление человеку права на смерть является неотъемлемой частью и средством полной реализации права на жизнь. Если человек имеет право на жизнь, то он имеет право распоряжаться им по своему усмотрению;

– во-вторых, судить об отсутствии элементов института

эвтаназии вне правового регулирования в обществе на сегодняшний день нельзя, но при этом она реализуется без соответствующей процедуры, кругом субъектов, не имеющих необходимого профессионального и практического опыта, без проведения соответствующего контроля над процессом проведения, невозможности привлечения к ответственности в случае нарушения прав и свобод человека и гражданина;

– в-третьих, безнадежно больной человек может выступить в качестве донора органов для пациентов, которым жизненно необходима трансплантация. В таком случае институт эвтаназии может рассматриваться в диалектическом единстве права на смерть для неизлечимо больных и права на жизнь для пациентов, нуждающихся в пересадке органов;

– в-четвертых, при установлении и законодательном закреплении требований к лицам, в отношении которых может быть проведена эвтаназия, и форм юридического оформления этой процедуры, проведении анализа общих клинических показателей пациента несколькими независимыми экспертами – медиками для подтверждения терминальной стадии, неизлечимости, болезненности заболевания для исключения неточного диагноза, суровый контроль государства за процедурой оформления и осуществления эвтаназии и, в первую очередь, добровольное согласие самого пациента станут настоящим выражением в правовом измерении прав человека четвертого поколения;

– в-пятых, эвтаназия обеспечит реализацию принципа гуманизма – одного из основополагающих принципов права, поскольку она сможет уменьшить муки неизлечимо больного пациента, поэтому право на эвтаназию – это право не ради всех, а для конкретной группы лиц, которые в силу определенных обстоятельств нуждаются в ней.

Выводы. Таким образом, в генезисе развития прав и свобод человека и гражданина активно формируется четвертое поколение прав человека, основанных на особенностях развития научного прогресса современности и социально-правового сознания человечества. Среди прав четвертого поколения особого внимания ученых, медицинских работников, философов, законодателей, юристов заслуживает право человека на смерть путем эвтаназии, как логическое развитие полноты и внутреннего содержания общепризнанного и гарантированного международным сообществом права человека на жизнь.

Несмотря на противоречивые взгляды ученых и практиков на саму философско-религиозно-правовую суть института эвтаназии и ее процедурно-содержательную составляющую, легализация и позитивное восприятие в сознании людей института эвтаназии в большинстве стран мира (демократично, либерально и экономически развитых) – это ближайшее будущее, обсуждение которого сегодня должно осуществляться на научном и практическом уровнях с целью выработки цивилизованного подхода к легализации института эвтаназии в странах мира.

Следует отметить, что осложнения социальной жизни в современном мире приводит не только к трансформации общественных отношений и быстрого обновления всего нормативно-правового массива, но и к значительному ускорению и углублению процессов формирования новых отраслей национального права. В действующей правовой действительности необходимо выделять медицинское право. Создание медицинского права как новой отрасли права является потребностью современности, что позволит эффективнее регулировать правовые отношения в медицинской сфере. Институт эвтаназии, в свою очередь, должен занять

свое место именно в рамках медицинского права, и должен рассматриваться как система правовых норм, направленных на урегулирование общественных отношений, возникающих при преднамеренном лишении жизни больного с целью облегчения его страданий, устанавливающая субъективный состав и особые методы правового регулирования. Взгляд на институт эвтаназии как на составляющий элемент медицинского права обеспечит эффективное и дифференцированное правовое регулирование процедуры его проведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерник А. М., Лукаш Є. Ю. Легалізація інституту евтаназії в Україні: теоретико-правовий підхід. Юридичний науковий електронний журнал 2019; 3: 15-19.
2. Sterbehilfe und Suizid in der Schweiz 2014. Assistierte Suizide nehmen zu / <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheits.assetdetail.1023143.html>
3. Slavery in the American South. Constitutional rights foundation / <https://www.crf-usa.org/black-history-month/slavery-in-the-american-south>
4. Евтаназія. Фармацевтична енциклопедія. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2302/evtanaziya>
5. Euthanasia in Belgium: Control Commission's Report for 2016-2017. Alliance VITA / <https://www.alliancevita.org/en/2018/07/euthanasia-in-belgium-control-commissions-report-for-2016-2017/>
6. Belgium authorised euthanasia of a terminally ill nine and 11-year-old in youngest cases worldwide. The Telegraph / <https://www.telegraph.co.uk/news/2018/08/07/belgium-authorised-euthanasia-terminally-nine-11-year-old-youngest/>
7. Chambaere K., Roelands M. and Deliens L., 2014. Euthanasia for Minors in Belgium. JAMA, 312(12), p.1258.
8. Medically Assisted Suicide in Switzerland / <https://www.mydeath-mydecision.org.uk/info/options/assisted-suicide-switzerland/>
9. R. Polaks Deficiencies of regulation of euthanasia in legal acts of foreign countries. Society. Health. Welfare. SHS Web of Conferences. 2014. pp. 1-9
10. Euthanasia. Encyclopaedia Britannica [Електронне ресурс]. – Режим доступу: <https://www.britannica.com/topic/euthanasia>
11. Petryshyn O., Petryshyna M., Huliaka O. and Didych T., 2019. The Features of the System of Normative-Legal Acts of Local Self-Government of Ukraine: A Rejection of the Soviet Union Postulates in Favour of the European Union Values. Baltic Journal of European Studies, 9(3), pp. 286-310
12. Цомко-Пестерева О. Проблеми евтаназії в контексті біоетики / О. Цомко-Пестерева // Мультиверсум. Філософський альманах. – К.: Центр духовної культури. – 2005. – № 51 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.filosof.com.ua/Jornel/M_51/Comko.htm.
13. Хомченко О. В. Теоретико-правові аспекти легалізації евтаназії в Україні. Порівняльно-аналітичне право 2017; 5: 55-58
14. Котуха О. С. До питання про евтаназію. Європейські перспективи 2013; 11: 5-10
15. Болдіжар С. О. Особливості евтаназії та питання закінчення життя. Право і суспільство 2019; 5: 9-14
16. Мерник А. М., Нечипоренко С. М. Право-біоетичний характер інституту евтаназії як одного з основоположних елементів прав людини IV покоління. Юридичний науковий електронний журнал 2020; 3: 46-49

SUMMARY

THE RIGHT TO EUTHANASY HOW THE FOURTH GENERATION HUMAN RIGHT

¹Huliaka O., ²Mernyk A., ³Yaroshenko O.,³Gnatenko K.,²Sliusar A.

¹National Academy of Legal Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; ²Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkiv, Ukraine; ³Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Severodonetsk, Ukraine

The fundamental and fundamental human right that is central to the system of non-proprietary rights aimed at ensuring the natural existence of an individual is the human right to life. The development of a civilized world leads to a new subjective perception of people about the origin of man, his place in the ecosystem and outer space in general and the scope of human rights and their transformation in particular.

Complications of social life in the modern world leads not only to the transformation of social relations and the rapid renewal of the entire legal framework, but also to a significant acceleration and deepening of the formation of new branches of national law. In the current legal reality, it is separately necessary to separate medical law. The creation of medical law as a new branch of law is a necessity of our time, which will allow us to more effectively regulate legal relations in the medical field. The Institute of Euthanasia, in turn, should take its place precisely in the framework of medical law, and should be considered as a system of legal norms aimed at regulating social relations arising from the deliberate deprivation of life of a patient in order to alleviate his suffering, establishing the subjective composition and special methods of legal regulation. A look at the institution of euthanasia as an integral element of medical law will provide an effective and differentiated legal regulation of the procedure for its implementation.

Keywords: euthanasia, medical law, institute, human rights, right to life, right to death.

РЕЗЮМЕ

ПРАВО НА ЭВТАНАЗИЮ КАК ПРАВО ЧЕЛОВЕКА ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ

¹Гуляка О.С., ²Мерник А.М., ³Ярошенко О.М.,³Гнатенко К.В., ²Слюсар А.М.

¹Национальная академия правовых наук Украины, Харьков; ²Национальный юридический университет им. Ярослава Мудрого, Харьков; ³Восточнoукраинский национальный университет им. В. Даля, Северодонецк, Украина

В статье акцентируется внимание на том, что основополагающее и фундаментальное право человека, которое является центральным в системе неимущественных прав, направленных на обеспечение естественного существования человека, является его право на жизнь. Развитие цивилизованного мира приводит к новому субъективному восприятию теории происхождения человека, его места в экосистеме и космическом пространстве в целом и сфере прав человека и их трансформации в частности.

На основании проведенного анализа сделан вывод, что осложнения общественной жизни в современном мире приводят не только к трансформации общественных отношений и быстрому обновлению всей правовой базы, но также к значительному ускорению и углублению формирования новых отраслей национального права. В нынешней правовой реальности необходимо отдельно выделить отрасль медицинского права. Создание медицинского права, как новой отрасли, является необходимостью современности, так как позволит более эффективно регулировать правоотношения в медицинской сфере. Инсти-

тут эвтаназии, в свою очередь, должен занять свое место именно в рамках медицинского права и рассматриваться как система правовых норм, направленных на регулирование социальных отношений, возникающих в результате преднамеренного лишения жизни пациента с целью облегчения его страдания, на установление субъективного состава и специальных методов правового регулирования. Рассмотрение института эвтаназии как неотъемлемого элемента медицинского права обеспечит эффективное и дифференцированное правовое регулирование порядка его применения.

რეზიუმე

ევთანაზიის უფლება, როგორც ადამიანის უფლებათა მეოთხე თაობა

¹ო.გილიაკა, ²ა.მერნიკი, ³ო.იაროშენკო, ⁴კ.განტენკო, ⁵ა.სლიუსარი

¹უკრაინის სამართლის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, ხარკოვი;

²იაროსლავ მუდრის სახელობის ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი;

³აღმოსავლეთ უკრაინის ვ.დალის სახელობის ეროვნული უნივერსიტეტი, სევეროდონეცი, უკრაინა

სტატიაში ყურადღება გამახვილებულია იმაზე, რომ ადამიანის ფუნდამენტურ უფლებას, ცენტრალურს არაქონებრივი უფლებების სისტემაში და მიმართულს ადამიანის ბუნებრივი არსებობის უზრუნველყოფაზე, სიცოცხლის უფლება წარმოადგენს. ცივილიზებული სამყაროს განვითარებას მოსდევს ადამიანის წარმოშობის თეორიის, ზოგადად - ეკოსისტემასა და კოსმოსურ სივრცეში მისი ადგილის და, კერძოდ - ადამიანის უფლებათა და მათი ტრანსფორმაციის სფეროში მისი როლის ახალი სუბიექტური აღქმა.

ჩატარებული ანალიზის საფუძველზე გაკეთებულია დასკვნა, რომ თანამედროვე სამყაროში საზოგადოებრივი ცხოვრების სირთულეები იწვევს არამართო საზოგადოებრივი ურთიერთობების ტრანსფორმაციას და მთლიანი სამართლებრივი ბაზის განახლებას, არამედ, ასევე, ეროვნული სამართლის ახალი მიმართულებების ფორმირების მნიშვნელოვან დანქარებას. დღევანდელ სამართლებრივ რეალობაში აუცილებელია სამედიცინო სამართლის დარგის გამოყოფა.

სამედიცინო სამართლის, როგორც ახალი დარგის, ჩამოყალიბება თანამედროვეობის აუცილებლობას წარმოადგენს, იძლევა რა სამართლებრივი ურთიერთობების ეფექტურად დარეგულირების საშუალებას მედიცინის სფეროში. ევთანაზიის ინსტიტუტმა, თავის მხრივ, თავისი ადგილი უნდა დაიკავოს სწორედ სამედიცინო სამართლის ჩარჩოებში და უნდა განიხილებოდეს, როგორც სამართლებრივი ნორმების სისტემა, მიმართული სოციალური ურთიერთობების რეგულაციაზე, რომლებიც აღმოცენდება პაციენტის სიცოცხლის მიზნობრივი მოსპობის შედეგად მისი ტანჯვის შემსუბუქების მიზნით, ასევე, სუბიექტური სამართლისა და სამართლებრივი რეგულირების სპეციალური მეთოდების დადგენაზე.

ევთანაზიის ინსტიტუტის, როგორც სამედიცინო სამართლის განუყოფელი ელემენტის განხილვა უზრუნველყოფს მისი გამოყენების წესის ეფექტურ და დიფერენცირებულ სამართლებრივ რეგულაციას.

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОСМЕРТНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В УКРАИНЕ

¹Балюк В.Н., ²Гринько Л.П., ¹Домашенко А.М., ¹Остапенко Ю.И., ¹Задыхайло Д.Д.

¹Национальный юридический университет Украины им. Ярослава Мудрого, Харьков;

²Полтавский юридический институт Национального юридического университета Украины им. Ярослава Мудрого, Украина

Трансплантация человеческих органов, тканей и клеток привлекает внимание многочисленных правительственных и неправительственных организаций, деятельность которых направлена на повышение эффективности и усовершенствование развития медицинской науки с целью сохранения и продолжения жизни сотни тысяч людей. За прошедшие 50 лет трансплантация человеческих органов, тканей и клеток стала практиковаться во всем мире. Вместе с тем, суще-

ствуют весьма большие различия в доступе к операциям по трансплантации и в качестве предоставления медицинских услуг, уровне безопасности в разных странах мира.

Постоянное совершенствование медицины, технологических процессов привело к увеличению спроса на трансплантацию. Нехватка имеющихся для пересадки органов, а также коллизии в законодательстве отдельных стран стимулировали рост незаконной торговли человеческими

органами, особенно от живых доноров, не имеющих родственных связей с реципиентами. В 1987 г. Всемирная ассамблея здравоохранения, в целях уменьшения и прекращения торговли человеческими органами в целях наживы, на 40-й сессии выступила с инициативой, ориентированной на подготовку первых Руководящих принципов ВОЗ по трансплантации, которые были утверждены Ассамблеей в 1991 г. в резолюции WHA44.25 [25]. Эти Руководящие принципы оказывали большое влияние на кодекс поведения и практику в этой сфере, а также на законодательство в области трансплантологии во всем мире. 21 мая 2010 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла резолюцию WHA63.22 [26], на основании которой она утвердила обновленный вариант Руководящих принципов ВОЗ и определила направления прогресса в целях оптимизации донорской и практики трансплантации.

Донорство органов является одним из актуальных вопросов в сфере медицины во всем мире. Хотя практика трансплантации существует в большинстве государств мира, все же остается множество неразрешенных вопросов. Одними из них являются вопросы, связанные с посмертной трансплантацией органов в Украине. Несмотря на значительное увеличение масштабов пересадки человеческих органов, тканей и клеток на сегодня существует необходимость усовершенствования механизма пересадки органов от умерших лиц как на правовом уровне, так и в сфере предоставления медицинских услуг. По информации общественной организации «Всеукраинская платформа донорства «iDonor», в Украине каждый день умирает 9 человек, трансплантации ожидают около 5000 украинцев [5].

В статье рассмотрены вопросы посмертной трансплантации в плоскости правового регулирования, медицинской науки, этической точки зрения. Сделан вывод относительно необходимости информирования возможностей изъятия органов, тканей и клеток, а также процедуры осуществления данного механизма в Украине.

Значимые с теоретической и практической точки зрения вопросы, касающиеся особенностей трансплантации органов, являются предметом многочисленных научных исследований, среди них можно выделить работы [1-4,10,12,14,15,17-19,21]. Вопросы трансплантации являются одними из актуальных и наиболее сложных среди проблем человечества. Трансплантология на сегодняшний день является междисциплинарным предметом исследований для юриспруденции, медицины, этики, социологии.

Цель исследования – анализ проблемных вопросов, связанных с посмертной трансплантацией, в частности ее правового обеспечения, этических аспектов, медицинских возможностей усовершенствования процедуры предоставления органов реципиенту, а также поиск перспектив их разрешения.

Материал и методы. Проанализирован опыт Украины и зарубежных стран по рассматриваемому вопросу. Используются методы: сравнительно-правовой, статистический, индукции, анализа, синтеза.

Результаты и обсуждение. Всеобщей декларацией прав человека, принятой ООН в 1948 г. закреплено право каждого человека на жизнь [7]. Как считает Б.В. Островская, реализация прав человека (прежде всего, права на жизнь) зависит, в частности от функционирования системы донорства и трансплантации [16].

Трансплантация органов, тканей и клеток возможна от живых доноров, а также от умерших. И если пересадка ор-

ганов от живых лиц в Украине достаточно широко используется, то вопросы посмертного донорства начали обсуждать сравнительно недавно в отличие от европейских стран, где оно развито на высоком уровне. Большинство европейских государств и стран мира в целом при формировании своего законодательства в исследуемой сфере придерживаются Руководящих принципов ВОЗ относительно трансплантации человеческих клеток, тканей и органов, где кроме прочего определено, что органы для пересадки лучше брать от умерших [26]. Такой принцип действует, например, во Франции [22], Великобритании [24] и ряде других стран.

В зависимости от существующего в стране закона, от культурного уровня, религиозных взглядов и каким образом семьи участвуют в процессе принятия решений относительно своего здоровья в целом, согласие на получение органов и тканей от умерших может быть как «четко выраженным», так и «предполагаемым». В обеих системах несогласия человеком посмертного изъятия его клеток, тканей или органов воспрепятствует такому изъятию. В системе четко выраженного согласия (презумпция несогласия), клетки, ткани и органы могут быть изъяти из донора в случае, если умершим при жизни было заявлено согласие на такое изъятие. Согласие может быть предоставлено в устной форме или зафиксировано в медицинской карте, карте донора, водительских правах или в других документах, удостоверяющих личность либо в реестре доноров в зависимости от законодательства страны проживания. Такой принцип информированности согласия применяют в Англии, Ирландии, США, Латинской Америке, Украине.

В случае, если согласие было предполагаемым (презумпция согласия), т.е. умерший при жизни не оставил ни положительного, ни четко отрицательного отношения к изъятию органа, разрешение на изъятие не требуется от члена семьи умершего. Такой тип презумпции характерен для Испании, Бельгии, Австрии, России и ряда других стран. И, как изложено в Руководящих принципах ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов (резолюция WHA63.22) [26], хотя не требуется четко выраженного согласия для извлечения клеток, тканей или органов умершего человека, который при жизни не высказывал возражений, программы предоставления органов могут неохотно осуществлять эту процедуру в случае, если родственники лично возражают против извлечения органа для трансплантации; аналогичным образом, в рамках первой системы программы обычно пытаются заручиться разрешением от членов семьи в тех случаях, когда умерший при жизни выразил свое согласие. Программы могут в большей степени полагаться на четко выраженное или предполагаемое согласие умершего, не заручаясь дальнейшим разрешением от членов семьи в случае, если понимание и восприятие процесса донорства клеток, тканей и органов глубоко и однозначно укоренилось в общественном сознании. Даже в тех случаях, когда к родственникам не обращаются за разрешением, донорским программам необходимо рассмотреть историю болезни умершего и его поведенческие характеристики с членами семьи, хорошо знавшими его или ее, поскольку точная информация о донорах способствует повышению безопасности трансплантации.

Таким образом, учитывая значимость получения согласия как с этической точки зрения, так и в правовом поле, система изъятия органов, тканей и клеток должна обеспечить полную информированность людей относительно возможности и механизма изъятия органов, тканей и клеток. Поэто-

му следует согласится с С. Готье, который утверждал, что для урегулирования вопросов донорства и трансплантации, странам, в первую очередь, необходима правовая база [20].

Трансплантация органов и работа трансплантационной службы в Украине в настоящее время регламентируется Законом Украины от 17 мая 2018 года №2427-VIII «О применении трансплантации анатомических материалов человека» [8]. В конце 2019 года в закон внесли ряд существенных изменений. В соответствии с этим законом в Украине предусмотрено презумпцию несогласия, т.е. изъятие органов, тканей и клеток для трансплантации после смерти возможно только в случае письменного прижизненного согласия донора. Согласно закону, каждый совершеннолетний гражданин Украины может согласиться на посмертное донорство или отказаться от него. После внесения сведения о согласии или несогласии на посмертное донорство в Единую государственную информационную систему трансплантации, по желанию лица, отметка об этом вносится в паспорт гражданина Украины и/или удостоверение водителя Украины. Кроме этого, каждый гражданин сможет назначить уполномоченное лицо, которое примет решение о донорстве за него после смерти. Если при жизни человек не определил уполномоченного представителя, согласие берется у второго супруга или в одного из близких родственников. Законом запрещается изымать анатомические материалы для трансплантации, если против донорства выступают правоохранительные органы, судебные медицинские эксперты или судебные инстанции. Не могут быть донорами лица, которые относятся к категории детей-сирот и детей, лишенных родительской опеки, лица, признанные недееспособными и те, чья личность не установлена, а также иные лица, установленные этим законом. Сведения о изъятых анатомическом материале вносится в установленном порядке трансплант-координатором Единой государственной информационной системы трансплантации органов и тканей (ЕГИСТ).

27 декабря 2018 г. Кабинет Министров Украины утвердил порядок предоставления согласия на донорство [9]. Он утвердил ряд письменных форм для волеизъявления граждан по поводу возможного донорства, которые будут вноситься в ЕГИСТ. Количество заявлений, которые может подать физическое лицо, является неограниченным. Решение, быть или не быть донором, человек может менять в течение всей жизни. Когда появляется потенциальный донор - умерший, трансплант-координатор проверяет в базе данных Единой государственной информационной системы трансплантации органов и тканей наличие разрешения на донорство. Если разрешение отсутствует, но и отказа нет, то специалист обсудит этот вопрос с родными погибшего. Конечно, проверяются и медицинские показатели донора, и проводится подбор пары донор-реципиент (пациент), чтобы уменьшить риск отторжения органа. Полноценный запуск ЕГИСТ в Украине будет с 1 января 2021 года. Система будет содержать ряд данных, среди которых и данные о донорах и пациентах. Непосредственная работа с данными будет происходить полуавтоматически. Вся работу по организации трансплантации выполняет один специалист - трансплант-координатор. На момент действия пилотного проекта, до конца 2020 года, и пока полноценно не заработает ЕГИСТ, данные должны собираться в бумажном и электронном варианте. Но на сегодня тестовый запуск пока не запущен.

Улучшение и усовершенствование способов пересадки требуют необходимости создания глобальных стандартов для трансплантации человеческих органов, тканей и клеток. Как считают В.П. Сальников и С.Г. Стеценко, именно право должно содействовать развитию трансплантации органов, а необходимость решения этого вопроса должна признаваться учеными всех стран [19]. В 1967 г. создана международная некоммерческая организация Евротранспланта, функцией которой является организация банка донорских органов и тканей для ускорения операций по трансплантации и реализации программ по увеличению донорских органов за счет умерших лиц. В данную организацию входят Австрия, Бельгия, Германия, Словения, Хорватия, Венгрия, Люксембург, Голландия [23].

Стамбульская декларация о трансплантационном туризме и торговле органами, разработанная под руководством Общества по трансплантации и Международного общества по неврологии в мае 2008 г. определила необходимость создания единой международной правовой и профессиональной базы на основе этических принципов и стандартов, а также для противодействия незаконной торговле органами и тканями человека в условиях неотложности проблем, вызванных ростом уровня трансплантационного туризма и незаконным оборотом донорских органов на фоне глобального их дефицита [28].

В Украине на сегодня создано отдельное подразделение для развития трансплантации. Чтобы ускорить развитие трансплантации в стране, Министерство охраны здоровья Украины запустило пилотный проект до конца 2020 года, в который вошли 12 медицинских учреждений в Киеве, Львове, Одессе, Харькове, Днепре, Ковеле, Запорожье и Черкассах. Получив соответствующую лицензию, они стали центрами трансплантации. 10 из них уже получили финансирование на 2020 год. По подсчетам Минздрава, этих средств должно хватить более чем на 100 трансплантаций в этом году [13].

Несмотря на принятый нормативный акт, посмертная трансплантация в Украине стоит на месте. Как пример, впервые за 15 лет, в декабре 2019 года в Ковели в районной больнице провели посмертную трансплантацию. Мужчине пересадили сердце. Это был действительно прорыв, ведь к этому максимум, что могли сделать украинские врачи, - это имплантировать механическое сердце. А здесь настоящее, да еще и в районной больнице. Врачи из Ковеля договорились с родными умершего, те, в свою очередь, дали согласие на трансплантацию органов - две почки и сердце. Пациент, который нуждался в доноре, нашелся в Киеве, в Институте сердца. Его оперативно доставили в Ковель, поскольку сердце живет вне организма всего 3,5 часа.

К сожалению, количество прогнозируемых операций на порядок меньше, чем нуждающиеся реципиенты. 4 февраля 2020 г. проведена еще одна трансплантация сердца. Параллельно медики Ковеля проводили операции по трансплантации почек от трупных и живых доноров. Врачи доказали: трансплантация в Украине может быть, если наладить систему доноров [11]. Хотя Закон Украины о трансплантации и был принят, Единая государственная информационная система трансплантации органов и тканей на сегодняшний день не запущена. Как отмечает председатель комитета по медицинскому праву Ассоциации юристов Украины Марина Слободниченко, для полного внедрения системы трансплантации в Украине необходимы две составляющие - ЕГИСТ (лист ожидания) и донорские органы. При этом

единственный лист ожидания не будет работать, пока не будет введен ЕГИСТ а донорские органы не появятся, пока не будет введена диагностика смерти мозга [6]. Для сравнения, в США тоже действует «презумпция несогласия», но количество операций посмертной трансплантации на порядок больше. Ежегодно американские врачи проводят семнадцать тысяч пересадок почек, тринадцать тысяч из которых – трансплантация от умерших лиц, шесть тысяч печени, две тысячи – сердца [4].

По данным Т.Г. Аболиной и соавт. [1], такое положение зависит не только от правовой базы, но и от общества, которое относится к трансплантации неоднозначно: положительно оценивает или категорически не приемлет ее. Это является свидетельством того, что трансплантация органов максимально концентрирует нравственное, правовое, психологическое, социальное напряжение, поскольку в этом процессе связаны два очень значимых момента человеческого жизненного пути: 1) возможна смерть больного при отсутствии возможности заменить нежизнеспособный орган; 2) смерть человека, тело которого может стать донором какого-то органа или угроза потери физического здоровья живого донора.

К этическим проблемам следует также отнести: пересадку органов не от живых доноров, а от трупа; процедуру забора органов; забор у донора фрагмента нечетного органа, фетальных органов и тканей; справедливый распределением дефицитных ресурсов трансплантологии между потенциальными реципиентами. Б.Ю. Пипченко [17] отмечает, что изъятие у лица органов без его разрешения при жизни является этической проблемой в предоставлении согласия на посмертное донорство.

Кроме этических проблем существуют и ряд медицинских. Г.В. Чеботарева [21] называет нехватку донорских органов острой проблемой. Автор отмечает, что получение органов от донора-трупа является целесообразным и гораздо более эффективным, а прижизненное согласие лица – оптимальное решение проблемы нехватки органов.

Вывод. Посмертная трансплантология является одним из эффективных способов спасения жизней людей. Благодаря этим усилиям, медицине удастся постоянно увеличивать продолжительность и повышение качества жизни лиц, которым были пересажены органы. Конечно, в данном аспекте весьма значимо как принятие правовых мер, необходимых для развития законодательства, касающихся умерших доноров, так и обеспечение наибольшей возможной эффективности и результативности существующих медицинских программ.

Вместе с тем, взгляды на посмертное донорство отличаются в разных странах. С каждым годом увеличивается численность реципиентов, нуждающихся в донорстве, а дефицит органов, тканей и клеток остается на высоком уровне. Именно поэтому регулирование трансплантации в Украине должно быть не только на высоком правовом уровне, но и реализовано на практике посредством Единой государственной информационной системы трансплантации органов и тканей, которая позволит своевременно и качественно предоставить реципиенту органы. А.В. Мусиенко [15], отмечает, что основной проблемой дефицита органов в Украине является бездействие государственной политики в области трансплантации. Анализ правовой базы, остановка на неопределенный срок запуска Единой государственной информационной системы трансплантации органов и тканей, единичные случаи проведения посмертной трансплан-

тологии, ненадлежащий уровень финансирования операций, неосведомленность населения и неприятие проблемы посмертного донорства сознанием людей в Украине усугубляют создавшееся положение, что диктует необходимость выделить следующие направления деятельности:

- ускорение процесса запуска Единой государственной информационной системы трансплантации органов и тканей с целью уменьшения дефицита органов, тканей и клеток;
- увеличение финансирования операций по пересадке органов;
- развитие инновационных технологий, усовершенствование технологии транспортирования и сохранения органов, что позволит достичь большей эффективности трансплантации;
- повышение уровня проведения операций путем введение в учебные программы курса о донорстве органов, клеток и тканей;
- необходимость соблюдения этических норм, что является основой для обеспечения надлежащей защиты прав и достоинства человека в важных вопросах сохранения его жизни;
- создание эффективных методов информирования населения по вопросам посмертной трансплантологии путем проведения семинаров, круглых столов, информирование через средства массовой информации, социальные сети;
- рассмотрение возможности использования презумпции согласия как одного из основных способов решения проблем посмертного донорства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболіна Т. Г., Нападиста В. Г., Рихліцька О. Д., Маслікова І. І., Шинкаренко О. В. Прикладна етика: навч. посіб. для студентів ВНЗ/ред.: В. І. Панченко; Київ. нац. ун-т ім. Т. Шевченка. Київ: ЦУЛ, 2012. 391 с.
2. Білецька Г. А., Ковальова Я. О. Трансплантологія в Україні: медичні та юридичні аспекти проблеми. Медичне право. 2013. № 3. С. 103–110.
3. Брюховецька М. С. Цивільно-правове регулювання посмертного донорства в Україні : дис. ... канд. юрид. наук : 12.00.03. Київ, 2017. 230 с.
4. Васильєва Л.І. Основи трансплантології : [посібник]. Дніпропетровськ: Акцепт ПП, 2015. 144 с.
5. Всеукраїнська платформа донорства «iDonor // <https://idonor.org.ua>.
6. Єдина державна інформаційна система трансплантації готова до запуску – розробник. Гордон. Матеріал від 23.08.2020 // <https://gordonua.com/ukr/news/society/-jedina-derzhavna-informatsijna-sistema-transplantatsiji-gotova-do-zapusku-rozrobnik-1484475.html>.
7. Загальна декларація прав людини від 10 грудня 1948 р. // https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015.
8. Закон України от 17 мая 2018 года №2427-VIII «О применении трансплантации анатомических материалов человека» // <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19>.
9. Кабмин утвердил порядок предоставления согласия на донорство. UATV. Материал от 27.12.2018 // <https://rus.uatv.ua/kabmin-utverdil-poryadok-predostavleniya-soglasiya-na-donorstvo>.
10. Кисельова О.І. Адміністративно-правове регулювання трансплантації органів і (або) тканин людини в Україні і в зарубіжних країнах. Правові горизонти, 2018. Вип. 9 (22). С.49-51.

11. Кучеренко М. Трансплантация в Украине: Чому Українці досі вмирають, хоча могли б жити // <https://ua.112.ua/statji/transplantatsiia-v-ukraini-chomu-ukraintsi-dosi-vmyraiut-khochha-mohly-b-zhyty-529868.html>.
 12. Логинов И. В. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.24. М., 2011. 130 с.
 13. Маляренко О. Трансплантация в Украине: які зміни чекають на пацієнтів та лікарів. DW. Матеріал від 27.01.2020 // <https://www.dw.com/uk/a-52141640>.
 14. Минина М. Г. Комплексный подход в обеспечении эффективного донорства органов для трансплантации: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.41. М., 2008. 169 с.
 15. Мусиенко А. Теоретические аспекты правового регулирования изъятия донорских органов и тканей человека в Украине. Вестник Киевского национального университета имени Тараса Шевченко. Серия: Юридические науки. 2012. Вып. 93. С. 61-63.
 16. Островська Б.В. Заборона фінансової вигоди в міжнародному праві стосовно використання тіла людини та його частин (біоетичні аспекти). Науковий вісник Національної академії внутрішніх справ. 2018. № 2 (107). С. 329-347.
 17. Пипченко Б. Ю. Дискуссионные аспекты предоставления согласия на донорство органов и тканей для трансплантации // Медицинское право Украины: правовой статус пациентов в Украине и его законодательное обеспечение (генезис, развитие, проблемы и перспективы совершенствования): материалы II Всеукр. научно-практической. конф. (17-18 апр. 2008, г. Львов) / сост. : Сенюта И. Я., Терешко Х. Я. Львов: Медицина и право, 2008. С. 234-239.
 18. Пташник І. Р. Цивільно-правове регулювання трансплантації в Україні: дис. ... канд. юрид. наук: 12.00.03. Київ, 2016. 211 с.
 19. Сальников В.П., Стеценко С.Г. Общие принципы правового регулирования трансплантации органов и тканей человека. Юрист. 2000. № 6. С. 38-40.
 20. Трансплантология: итоги и перспективы. Т. 4. 2012 год / авт. и сост.: С. В. Готье, О. П. Шевченко, О. М. Цирульникова, Я. Г. Мойсюк, С. М. Хомяков, О. В. Орлова, Е. В. Яновская, О. Н. Щетинина; под ред. С. В. Готье. М.; Тверь: Триада, 2013. 304 с.
 21. Чеботарева А. В. Проблема правового регулирования донорства органов в Украине. Журнал Киевского университета права. 2002. № 4. С. 54-59.
 22. Code de la Sante Publique, 2004. // <https://www.legifrance.gouv.fr>. Т. III L. II.
 23. Eurotransplant // <https://www.eurotransplant.org>.
 24. Human Organ Transplants Act, 1989. // <http://www.legislation.gov.uk>.
 25. Resolution WHA 40.13 Development of guiding principles for human organ transplants Fortieth World Health Assembly Geneva, 4-15 May 1987 // <http://www.transplant-observatory.org/download/resolution-wha40-13-english>.
 26. Resolution WHA 63.22 Human organ and tissue transplantation, adopted by World Health Assembly on 21 May 2010 // http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-en.pdf.
 27. Resolution WHA 63.22 Human organ and tissue transplantation, adopted by World Health Assembly on 21 May 2010 // http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_R22-en.pdf.
- The declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism (2018 Edition) // <http://www.declarationofistanbul.org>.

SUMMARY

SEPARATE LEGAL AND MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF POSTHEAL TRANSPLANTATION IN UKRAINE

¹Baluk B., ²Grynko L., ¹Domashenko A.,
¹Ostapenko I., ¹Zadykhaylo D.

¹Yaroslav Mudryi National Law University, Kharkov; ²Poltava Law Institute Yaroslav Mudryi National Law University, Ukraine

Organ donation is one of the topical issues in the field of medicine around the world. Although the practice of transplantation exists in most countries of the world, there are still many unresolved issues. One of them is the issues related to postmortem organ transplantation in Ukraine. Despite the significant increase in the scale of transplantation of human organs, tissues and cells, today there is a need to improve the mechanism of organ transplantation from deceased persons, both at the legal level and in the provision of medical services.

The purpose of the study is to consider problematic issues related to posthumous transplantation, in particular its legal support, ethical aspects, medical opportunities for improving the procedure for providing organs to the recipient, as well as looking for prospects for their resolution.

To achieve this goal, an analysis of the existing regulatory framework in the field of transplantation was carried out, the experience of Ukraine and foreign countries on the issue under study was analyzed, the following methods were used: comparative legal, statistical, induction, analysis, synthesis.

Based on the study, the authors conclude that the regulation of transplantation in Ukraine should be not only at a high legal level, but also implemented in practice into the Unified State Information System for Organ and Tissue Transplantation, which will allow timely and efficient provision of organs to the recipient.

Keywords: legal regulation of transplantation, organ transplantation, transplantology, organ transplantation, bioethics, postmortem transplantation, donor, recipient.

РЕЗЮМЕ

ОТДЕЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОСМЕРТНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В УКРАИНЕ

¹Балюк В.Н., ²Гринько Л.П., ¹Домашенко А.М.,
¹Остапенко Ю.И., ¹Задыхайло Д.Д.

¹Національний юридический университет України ім. Ярослава Мудрого, Харків; ²Полтавський юридический інститут Національного юридического университета України ім. Ярослава Мудрого, Україна

Донорство органов является одним из актуальных вопросов в сфере медицины во всем мире. Хотя практика трансплантации существует в большинстве государств мира, все же остается множество неразрешенных вопросов. Одним из них являются вопросы, связанные с посмертной трансплантацией органов в Украине. Несмотря на значительное увеличение масштабов пересадки человеческих органов, тканей и клеток на сегодня существует необходимость ус-

вершенствования механизма пересадки органов от умерших лиц, как на правовом уровне, так и в сфере предоставления медицинских услуг.

Цель исследования – рассмотрение проблемных вопросов, связанных с посмертной трансплантацией, в частности ее правового обеспечения, этических аспектов, медицинских возможностей усовершенствования процедуры предоставления органов реципиенту, а также поиск перспектив их разрешения.

Для реализации поставленной цели проведен анализ имеющейся нормативной базы в сфере трансплантации,

проанализирован опыт Украины и зарубежных стран об изучаемом вопросе, использованы методы: сравнительно-правовой, статистический, индукции, анализа, синтеза.

На основе проведенного исследования авторами делается заключение, что регулирование трансплантации в Украине должно быть не только на высоком правовом уровне, но, и реализовано на практике в Единую государственную информационную систему трансплантации органов и тканей, которая позволит своевременно и качественно предоставлять реципиенту органы.

რეზიუმე

სიკვდილის შემდგომი ტრანსპლანტაციის ცალკეული სამართლებრივი და სამედიცინო-სოციალური ასპექტები უკრაინაში

¹გ.ბალიუკი, ²ლ.გრინკო, ³ა.დომაშენკო, ⁴ი.ოსტაპენკო, ⁵დ.ზადისხაილო

¹უკრაინის იაროსლავ მუდრის სახელობის ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტი, ხარკოვი;

²უკრაინის იაროსლავ მუდრის სახელობის ეროვნული იურიდიული უნივერსიტეტის პოლტავის იურიდიული ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სიკვდილის შემდგომ ტრანსპლანტაციასთან დაკავშირებული პრობლემური საკითხების განხილვა, კერძოდ, მისი სამართლებრივი უზრუნველყოფა, ეთიკური ასპექტები, რეციპიენტისათვის ორგანოს მიწოდების პროცედურების სამედიცინო შესაძლებლობების სრულყოფა, ასევე, მათი გადაწყვეტის პერსპექტივების ძიება.

დასახული მიზნის რეალიზებისათვის ჩატარებულია ტრანსპლანტაციის სფეროში არსებული ნორმატიული ბაზის ანალიზი, გაანალიზებულია უკრაინის და საზღვარგარეთის ქვეყნების გამოცდილება ამ საკითხზე;

გამოყენებულია შედარებით-სამართლებრივი, სტატისტიკური, ინდუქციის, ანალიზის და სინთეზის მეთოდები. ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ავტორები დაასკენიან, რომ უკრაინაში ტრანსპლანტაცია არამარტო სამართლებრივად უნდა იყოს მაღალ დონეზე დარეგულირებული, არამედ, ასევე, უნდა პრაქტიკულად რეალიზდეს ორგანოებისა და ქსოვილების ტრანსპლანტაციის ერთიან სახელმწიფო საინფორმაციო სისტემაში, რაც შესაძლებელს გახდის რეციპიენტისათვის ორგანოების დროულად და ხარისხიანად მიწოდებას.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ КОРРУПЦИОННЫХ ПРАВОНАРУШЕНИЙ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ УКРАИНЫ И ГРУЗИИ

¹Дидковская Г.В., ²Коваленко В.В., ³Фиалка М.И., ³Самотиевич В.А., ⁴Сабадаш И.В.

¹Университет государственной фискальной службы Украины, Ирпень; ²Луганский государственный университет внутренних дел им.Э.А. Дидоренко, Северодонецк; ³Харьковский национальный университет внутренних дел;

⁴Национальный научный центр «Институт судебных экспертиз им. Засл. проф. Н. С. Бокариуса» Министерства юстиции Украины

Здравоохранения в Европе является одной из сфер особенно уязвимой к коррупции [22]. Именно коррупция негативно влияет на состояние здоровья и социальное благополучие, на реализацию права на охрану здоровья, доступ к медицинским услугам. 45% граждан в мире считают, что здравоохранение является коррумпированным или очень коррумпированным [27]. Ежегодно коррупция в секторе здравоохранения убивает 1 млн. 400 тыс. детей [16], подпитывает глобальный рост антимикробной резистентности [12] и препятствует борьбе с ВИЧ/СПИД и другими заболеваниями [38]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) в мире более 7% расходов на здравоохранение теряется из-за коррупции, что составляет примерно 455 млрд. долларов из 7,35 трлн. долларов [18; 41;

42]. Однако настоящую опасность коррупции в этой сфере для людей невозможно количественно оценить, поскольку это может означать разницу между лечением и болезнью, жизнью и смертью.

Коррупция в сфере здравоохранения является неотъемлемым элементом общего уровня коррупции в стране. Государства отличаются друг от друга как состоянием коррупции, так и методами борьбы с ней, поэтому характер и масштабы коррупции в постоянно меняются. Однако, несмотря на определенный прогресс, сегодня ни одна страна в мире не может объявить себя свободной от коррупции. Распространенность и типология коррупционных деяний в сфере здравоохранения отличается между странами по степени общественной опасности и тяжести причиняемых

последствий, которые негативно влияют на главные ценности человека – жизнь и здоровье, защита которых является одним из приоритетных обязанностей любого государства.

Для эффективного предотвращения и противодействия коррупции в системе здравоохранения Украины необходимо понять природу и последствия коррупционных практик в этой сфере по всему миру и Европейском Союзе (далее – ЕС).

Цель статьи заключается в сравнительно-правовом исследовании коррупции и мер по борьбе с коррупционными преступлениями в сфере здравоохранения в Украине, Грузии и в странах ЕС. В соответствии с целью были определены такие задачи: проанализировать опыт стран ЕС, Грузии и Украины при совершении коррупционных преступлений в сфере здравоохранения, определить приоритетные направления борьбы с коррупцией и коррупционными преступлениями в сфере здравоохранения в Украине с использованием опыта Грузии и государств-членов ЕС.

Материал и методы. Материалами для сравнительно-правового исследования коррупции и коррупционных преступлений в сфере здравоохранения в Украине, Грузии и странах-членах ЕС стало законодательство ЕС, Грузии, Украины, а также информация ВОЗ, Организации экономического сотрудничества и развития, Transparency International, Всемирного банка, Офиса Генерального прокурора Украины.

Для решения поставленных задач и достижения цели применен комплекс теоретических (метод систематизации, сравнительно-правовой метод) и эмпирических (анализ и обобщение статистических данных) методов. Метод систематизации был использован для анализа коррупционных деяний в сфере здравоохранения, методы анализа и обобщения статистических данных – для определения эффективности реформ в борьбе с коррупционными преступлениями; сравнительно-правовой метод – с целью анализа регулирования вопросов коррупционных преступлений в сфере здравоохранения в странах ЕС, Грузии, Украины, а также определения путей совершенствования законодательства Украины по этому вопросу.

Результаты и обсуждение. Коррупция в сфере здравоохранения не является локальной проблемой, а превратилась в транснациональное явление, которое затрагивает общество и экономику всех стран, что обуславливает исключительно важное значение международного сотрудничества в сфере предупреждения коррупции и борьбы с ней [36]. Коррупция в сфере здравоохранения в ЕС остается одной из самых больших проблем, носит многоаспектный характер. Коррупция может быть связана со строительством медицинских центров/больниц, закупкой инструментов, поставкой медикаментов и товаров, завышением страховых платежей, назначением медицинских работников, предоставлением медицинских услуг, а также с участием многочисленных сторон, то есть органов государственной власти, подрядчиков, поставщиков, врачей, которые заключают между собой соглашения коррумпированного характера [11]. Коррупция значительно ослабляет общую работу системы здравоохранения и является отражением структурных проблем в системе здравоохранения, а также тех проблем, которые возникают в секторе здравоохранения [37]. Кроме того, коррупция подрывает доверие общества к государству и его органам, представителей медицинской профессии, порождает возникновение рисков для здоровья населения и риски для индивидуального здоровья граждан.

Сегодня Конвенция ООН против коррупции является

единственным юридически обязательным универсальным инструментом борьбы с коррупцией. Комплексный подход, заложенный в нормах Конвенции, и обязательный характер многих ее положений делают ее уникальным инструментом для всестороннего реагирования на глобальную проблему [36]. Вместе с тем одним из исходных пунктов борьбы с коррупцией в любом государстве является законодательство, ведь юрисдикции стран мира отличаются друг от друга и если в одной стране коррупционные деяния являются преступлениями и уголовно наказуемы, то в другой стране такие деяния могут не быть таковыми.

В целом, коррупционные преступления в сфере здравоохранения имеют различные формы в зависимости от уровня развития страны и системы финансирования здравоохранения. К наиболее распространенным преступлениям, связанным с коррупцией в сфере здравоохранения, относятся: взяточничество за предоставление медицинских услуг, закупочная коррупция, неправильные маркетинговые отношения, злоупотребление должностями (высокого) уровня, неоправданные требования о возмещении, мошенничество и хищение лекарственных средств и медицинских изделий [15].

Коррупция в сфере здравоохранения во многом зависит от того, насколько она глубоко укоренена в обществе. Именно исторические, социальные и экономические различия стран ЕС демонстрируют различные особенности возникновения этого негативного явления и борьбы с ним. В ЕС коррупция в сфере здравоохранения является чаще системным явлением в странах с переходной экономикой Центральной и Восточной Европы. Так, считается, что Чехия, Латвия, Хорватия, Словакия, Румыния, Италия, Болгария и Греция имеют проблему с коррупцией, и сталкиваются с большим взяточничеством в предоставлении медицинских услуг, коррупцией и злоупотреблением должностями (высокого) уровня. В западноевропейских странах взяточничество в предоставлении медицинских услуг встречается реже и, как правило, связаны с единичными случаями предоставления медицинских услуг. При этом коррупция в сфере закупок и ненадлежащие маркетинговые отношения, выражающиеся в предоставлении денежных средств или спонсировании конференций, поездок и досуга, имеют место на всей территории ЕС [15].

Коррупция в сфере здравоохранения тесно взаимосвязана с экономикой, политической сферой и организованной преступностью. Международный опыт показывает, что коррупция часто процветает во время кризиса, когда коррумпированные субъекты могут воспользоваться ситуацией для частных выгод. Несмотря на то, что коррупция в сфере закупок услуг здравоохранения реже встречается в странах, где государственные закупки строго регулируются, сегодня во время пандемии COVID-19 в ЕС увеличены коррупционные риски через всплески острой потребности в медицинских расходах, упрощение правил закупок [15]. Коррупционная практика может затрагивать государственный или частный секторы и быть связанной с системой закупок, взяточничеством при предоставлении медицинских услуг, коррупцией в исследовании и разработке новых товаров, включая конфликт интересов и роль лоббирования, мошенничеством, связанным со сбытом поддельных медицинских изделий [24]. Так, в связи с чрезвычайной ситуацией, связанной со вспышкой коронавируса, ЕС принял директиву (2020/С1081/01) с целью облегчения использования системы государственных закупок в такой чрезвычайной ситуации и поставки жизненно важных средств защиты и медицинских

средств для нуждающихся с использованием «процедуры переговоров без предварительной публикации». Такая процедура предусматривала существенное сокращение сроков для ускорения открытых или ограниченных процедур, согласование без публикации, ведения прямых переговоров с потенциальными подрядчиками в ЕС и за его пределами по телефону, электронной почте или лично, найм агентов, имеющих лучшие контакты на рынках, направление представителей непосредственно в страны, которые имеют необходимые запасы и могут обеспечить немедленную доставку и связь с потенциальными поставщиками, чтобы согласиться на увеличение производства его начало или возобновление [13].

В поисках быстрого реагирования на пандемию и внедрение различных стратегий борьбы с заболеванием, ЕС не уделил должного внимания антикоррупционным мерам и управлению, не определил и не оценил коррупционные риски, создавшие основу для развития коррупции [23]. Например, в Италии, где количество активных случаев было одним из самых высоких в мире [17], в марте 2020 года две из шести компаний, которые выиграли 6 срочных тендеров на изготовление 32 039 5550 масок общей стоимостью 12 225 528,00 евро стали сельхозпредприятие, которое занимается земледелием и лесным хозяйством, производством ароматических растений, и компания, которая занимается преимущественно канцелярскими принадлежностями [14,21]. Правительство Словении подписало соглашение на поставку защитных средств на сумму около 80 млн. евро с сомнительными компаниями, занимающиеся игорным бизнесом, недвижимостью, продажей сока мангостана и капель каннабидиола, которые не имеют никакого опыта в сфере здравоохранения [19]. В Румынии новым основным поставщиком масок для лица стал бывший государственный чиновник, который был ранее осужден за организованную преступность [8]. В Грузии Министерство здравоохранения подписало ряд упрощенных закупок медицинского оборудования и материалов с компаниями, которые не работали в области медицины, однако напрямую связаны с партией «Грузинская мечта» [9].

Украина с присущей ей коррупцией во всех сферах жизнедеятельности не является исключением. Особенно портит имидж государства политическая коррупция в сфере здравоохранения. К сожалению, сегодня среднестатистический украинец может рассчитывать прожить на десять лет меньше, чем его сосед из стран ЕС [40]. Причиной этого является то, что в Украине бюджетные средства для оказания медицинских услуг, приобретение нового оборудования, наем медицинских работников и поддержание надлежащего уровня предоставления медицинских услуг в значительной степени зависит от взяток и подарков. Так, по результатам опроса, проведенного Социологической группой «Рейтинг» (Украина) 56% опрошенных отметили, что за последние 12 месяцев у них не просили заплатить взятку за лечение; 15% опрошенных – столкнулись с фактами коррупции при получении медицинских услуг; 27% опрошенных – делали подарок (в виде конфет, алкоголя) в благодарность за лечение или медицинские услуги в течение последних 12 месяцев [6].

В государстве не хватает внешней подотчетности и надзора как за государственным, так и за частным сектором здравоохранения. Большинство врачей работают в недостаточно финансируемом и неэффективном государственном секторе. По данным Национального антикоррупционного бюро Украины более 90% из более чем 120 млн грн убытков,

нанесенных государству во время расследований коррупционных уголовных правонарушений в социальной сфере, относятся к преступлениям в сфере здравоохранения. Чаще всего речь идет о коррупционных схемах, основанных на злоупотреблении должностными лицами служебным положением с целью присвоения или растраты имущества, предоставления или получения неправомерной выгоды [3]. В условиях чрезвычайной ситуации, такой как вспышка COVID-19, коррупционные риски увеличиваются вследствие возникновения неотложных потребностей в медицинских расходах и упрощения правил закупок, переполнения медицинских учреждений и перегруженного медицинского персонала [24]. Например, Министерство здравоохранения Украины закупило часть средств индивидуальной защиты для медицинских работников, которые борются с коронавирусом, по завышенным ценам. При этом такие же товары волонтеры покупали значительно дешевле, иногда в два раза [7].

Особенностями коррупции и коррупционных преступлений в сфере здравоохранения в Украине являются:

- 1) системность её проявлений, распространенность как мелкой коррупции, то есть коррупционных деяний, совершаемых медицинскими работниками в связи с осуществлением ими профессиональной деятельности, так и масштабной коррупции на уровне государства;
- 2) высокий уровень латентной коррупции;
- 3) сложная структура здравоохранения, в которой задействованы непосредственно не связанные со здравоохранением структуры и организации;
- 4) социальная незащищенность медицинских работников, их немотивированность к легальной частной медицинской практике;
- 5) несовершенная система правовой защиты как пациентов, так и медицинских работников;
- 6) слабое развитие конкуренции в сфере здравоохранения, неосведомленность медицинских работников относительно юридических вопросов, маркетинга и развития предпринимательства в сфере здравоохранения.

Следует отметить, что оценка распространенности коррупции в сфере здравоохранения в Украине чрезвычайно осложняется социальной и правовой неоднозначностью неформальных отношений в этой сфере, с которой собственно и формируется представление о «медицинской коррупции» как феномена повседневной жизни населения [2]. Выявление, раскрытие и расследование фактов коррупции в сфере здравоохранения в Украине относятся к категории преступлений, являющихся латентными, поэтому случаи привлечения медицинских работников к уголовной ответственности, а тем более вынесения по ним обвинительных приговоров в Украине являются редкими.

Кроме того, официальная статистика Офиса Генерального прокурора Украины не содержит отдельно сведений о привлеченных медицинских работников к ответственности за совершение коррупционных деяний или совершение таких деяний должностными лицами органов государственной власти. Анализ единого отчета об уголовных правонарушениях Офиса Генерального прокурора за 2019 год дает возможность сделать вывод, что в Украине привлечение к уголовной ответственности в сфере здравоохранения является редким явлением. Так, в 2019 году учтено 744 преступления в сфере здравоохранения, из которых только по 1 преступлению подготовлено обвинительное заключение и направлено в суд для привлечения лица к уголовной ответственности [4].

Украина давно стремится стать равноправным членом ЕС, внедрить европейские стандарты жизни и выйти на ведущие позиции в мире. Уже несколько лет в Украине введены 62 широкомасштабные реформы и программы развития государства, в том числе медицинская и антикоррупционная реформы [5]. Несмотря на то, что в Украине введена новая институциональная система предотвращения и противодействия коррупции, Украина практически не показывает улучшения в борьбе с коррупцией. Украина, так же, как многие страны Восточной Европы и Центральной Азии, испытывают сложности с реализацией принципа разделения властей, злоупотреблением государственными ресурсами в избирательных целях, непрозрачным финансированием политических партий и конфликтами интересов [10].

Хорошим примером для Украины может стать опыт Грузии в проведении как медицинской, так и антикоррупционной реформы. В свое время ВОЗ оценивала систему здравоохранения Грузии как одну из худших в мире, где «бесплатные» медицинские услуги предоставлялись в условиях тотальной коррупции [1]. Когда одна из самых разбалансированных и коррумпированных стран в Европе, современная Грузия смогла стать страной с ведущей системой здравоохранения на постсоветском пространстве и все благодаря производимому уникальному подходу к реформе системы здравоохранения и борьбе с коррупцией [1,20]. Анализ системы здравоохранения Грузии позволил сделать вывод, что именно реформа здравоохранения, изменения в ее организации, управлении и финансировании, предоставлении медицинских услуг, повышении доступа к медицинскому обслуживанию и защиты населения, сокращение неравенства, лишение финансовых рисков, связанных с расходами на медицинские услуги помогли побороть коррупцию в этой сфере и достичь высокого уровня эффективности всей системы.

В настоящее время по индексу восприятия коррупции в 2019 году Грузия является лидером среди стран Восточной Европы и Центральной Азии [35], входит в 50 лучших стран мира по толерантности к коррупции, в рейтинге Doing Business по простоте ведения бизнеса в 2019 году Грузия заняла 6 место среди 190 стран мира [39], а по индексу процветания Грузия занимает 53 место среди 167 стран мира [26]. При этом следует отметить, что в 2006 году Украина и Грузия по уровню коррумпированности находились на одинаковом уровне и занимали 99 место [28]. И в то время как в Грузии с каждым годом уровень коррупции снижался, то в Украине рос. Так, в 2007 году Грузия занимала 79 место, а Украина – 118 место [29], в 2010 году Грузия – 73 место, Украина – 146 место [30], в 2015 году Грузия – 48 место, Украина – 130 место [31], в 2017 году Грузия – 46 место, Украина – 130 место [32], в 2018 году Грузия – 41 место, Украина – 120 место [33], в 2019 году Грузия – 44 место, Украина – 126 место [34].

Считаем, что сегодня именно во время проведения медицинской реформы необходимо определять приоритеты на каждом этапе ее планирования и внедрения. Независимо от того, насколько совершенно и эффективно могут быть прописаны процедуры и механизмы в функционировании новой системы здравоохранения, коррупция может свести такие инициативы на нет. При этом использование опыта Грузии и стран ЕС должно учитывать традиции и особенности функционирования существующей системы здравоохранения в Украине.

Именно надлежащее управление, прозрачность и нулевая толерантность должны стать основой для антикорруп-

ционной стратегии, а принятие комплексных мер органами государственной власти должны обеспечить успешную реализацию государственной антикоррупционной политики. Считаем, что приоритетное внимание во время проведения медицинской реформы должно быть уделено устранению причин и условий, способствующих совершению коррупционных правонарушений, среди которых: изменение схемы финансирования, общественное переустройство сознания относительно непринятия коррупции, прозрачность и контролируемость средств, направленных на финансирование медицины, антикоррупционная экспертиза законодательных актов, регламентирующих деятельность здравоохранения в Украине; формирование антикоррупционного поведения в обществе, активное сотрудничество с институтами гражданского общества; создание условий для развития предпринимательской деятельности и конкуренции в сфере здравоохранения. Кроме того, для лучшего управления необходимо наличие строгого законодательства, действенных механизмов выявления и расследования коррупционных деяний и привлечения виновных лиц к ответственности, которые будут служить сдерживающим фактором не совершения коррупционных деяний. Наряду с этим, любая антикоррупционная политика и стратегия может быть неэффективной, пока медицинские работники не будут уверены в том, что они получают достойную заработную плату и справедливые возможности для профессионального роста.

Вывод. Коррупция и коррупционные преступления в системе здравоохранения имеют непредсказуемые последствия, влияя на доступность, справедливость и результаты здравоохранения. Борьба с коррупцией в сфере здравоохранения заключается в выявлении конкретных форм коррупционных деяний и в применении эффективных антикоррупционных мер, которые должны быть разработаны с учетом особенностей функционирования существующей системы здравоохранения в стране.

Опыт стран ЕС и Грузии показывает, что во время проведения медицинской реформы в Украине, актуальным остается изменение в организации и управлении системой здравоохранения, финансировании здравоохранения, предоставлении медицинских услуг, повышении доступа к медицинскому обслуживанию и защиты населения, сокращение неравенства, минимизация финансовых рисков, связанных с расходами на медицинские услуги, общественное переустройство сознания относительно непринятия коррупции, прозрачность и контролируемость средств, направленных на финансирование медицины, антикоррупционная экспертиза законодательных актов, регламентирующих деятельность здравоохранения в Украине; формирование антикоррупционного поведения в обществе, активное сотрудничество с институтами гражданского общества. Устранение причин и условий, содействующих совершению коррупционных преступлений в сфере здравоохранения, и внедрение действенной антикоррупционной стратегии, в основе которой лежит надлежащее управление, прозрачность и нулевая толерантность, являются основными направлениями совершенствования действующего законодательства Украины в борьбе с коррупционными преступлениями в сфере здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бендুকідзе К., Редер Ф.С., Танер М., Урушадзе А. Реформи охорони здоров'я в Республіці Грузія: від радянської руйни до охорони здоров'я на ринковій основі. 2014. К.:

- Вид-во ТОВ «НБП «Інтерсервіс». http://ekmair.ukma.edu.ua/bitstream/handle/123456789/3204/Reformy_ohorony_zdorovya.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Accessed 20th August 2020].
2. Корупція в Україні: розуміння, сприйняття, поширеність. Звіт за результатами опитування підприємців, експертів та населення в цілому. 2018. <https://old.nazk.gov.ua/sites>
 3. Національне антикорупційне бюро України (НАБУ). 90% зловживань, викритих НАБУ у соціальній сфері, стосуються охорони здоров'я. <https://nabu.gov.ua/novyny/90-zlovzhyvan-vykrutyh-nabu-u-socialniy-sferi-stosuyutsya-ohorony-zdorovya>
 4. Офіс Генерального прокурора України. Єдиний звіт про кримінальні правопорушення по державі за грудень 2019 року. https://www.gp.gov.ua/ua/stat_n_st?dir_id=113897&libid=100820&c=edit&_c=fo
 5. Стратегія Сталого розвитку «Україна-2020»: указ Президента України, 2015, 5 від 12.01.2015 Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5/2015#Text> [Accessed 20th August 2020].
 6. Соціологічна група «Рейтинг» (Rating Group Ukraine). Оцінка медичної сфери в Україні: червень 2018. Available from: http://ratinggroup.ua/research/ukraine/ocenka_medicinskoj_sferi_v_ukraine_iyun_2018.html
 7. Ткачук Б. МОЗ закуповує засоби індивідуального захисту для медиків значно дорожче, ніж це роблять волонтери – Bihus.info. Available from: <https://hromadske.ua/posts/moz-zakupovuye-zasobi-individualnogo-zahistu-dlya-medikiv-znachno-dorozhche-nizh-ce-roblyat-volonteri-bihusinfo> [Accessed 20th August 2020]
 8. Poenariu A. The Convict and Coronavirus: Romania's Million-Mask Mess Available from: <https://www.riskscreen.com/kyc360/news/the-convict-and-coronavirus-romanas-million-mask-mess/> [Accessed 20th August 2020].
 9. Koryakina A., Jolokhava T. Corruption in Coronavirus-Related Public Tenders in Georgia. Available from: <https://www.bellingcat.com/news/rest-of-world/2020/07/31/corruption-in-coronavirus-related-public-tenders-in-georgia/> [Accessed 20th August 2020].
 10. Brookings Institution, Анатомия нелиберальных государств: оценка и реагирование на спад демократии в Турции и Центральной Европе, февраль 2019 г., Available from: <https://www.brookings.edu/wp-content/uploads/2019/02/illiberal-states-web.pdf>
 11. Chattopadhyay Subrata Corruption in healthcare and medicine: Why should physicians and bioethicists care and what should they do?. Indian Journal of Medical Ethics, [S.l.], 2016. v.10, n.3, p.153.
 12. Collignon P, Athukorala P-c, Senanayake S, Khan F Antimicrobial Resistance: The Major Contribution of Poor Governance and Corruption to This Growing Problem. PLoS ONE. 2015,10(3): e0116746. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116746>
 13. Communication from the Commission Guidance from the European Commission on using the public procurement framework in the emergency situation related to the COVID-19 crisis 2020/C 108 I/01 C/2020/2078 OJ C 108I, 1.4.2020. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020XC0401\(05\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020XC0401(05)) [Accessed 20th August 2020].
 14. Giuliotti C., Menafra S. La stranastoriadell'aziendaagricola scelta per fabbricare le mascherine anti coronavirus. Available from: <https://www.open.online/2020/03/18/la-strana-storiadell-azienda-agricola-scelta-per-fabbricare-le-mascherine-anti-coronavirus/> [Accessed 20th August 2020].
 15. European Commission: Study on Corruption in the Healthcare Sector. Available from: https://ec.europa.eu/home-affairs/sites/homeaffairs/files/20170928_study_on_healthcare_corruption_en.pdf [Accessed 20th August 2020].
 16. Hanf M, Van-Melle A, Fraisse F, Roger A, Carme B, Nacher M Corruption Kills: Estimating the Global Impact of Corruption on Children Deaths. PLoS ONE. 2010, 6(11): e269902011. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026990>
 17. Johns Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> [Accessed 20th August 2020].
 18. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Crossing the Global Quality Chasm: Improving Health Care Worldwide. Available from: <https://doi.org/10.17226/25152>.
 19. Organized crime and Corruption reporting project (OC-CRP). Opaque Coronavirus Procurement Deal Hands Millions to Slovenian Gambling Mogul. Available from: <https://www.oc-crp.org/en/coronavirus/opaque-coronavirus-procurement-deal-hands-millions-to-slovenian-gambling-mogul>. [Accessed 20th August 2020].
 20. Richardson E, Berdzuli N. Georgia: Health system review. Health Systems in Transition, 2017; 19(4):1–90 Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/374615/hit-georgia-eng.pdf [Accessed 20th August 2020].
 21. Teremetskiy V, Duliba Ye, Kroitor V, Korchak N, Makarenko O Corruption and Strengthening Anti-Corruption Efforts in Healthcare During the Pandemic of COVID-19. Medico-legal journal. Available from:
 22. Teremetskiy V., Dmytrenko E., Pletnov O., Grynenko S., Kovalenko Ye. Health care sector's financial, civil, criminal and administrative liability in EU member states and Ukraine: results of comparative research. Georgian Medical News. 2020, 5 (302). P.160-167 Available from: <http://www.geomednews.org/shared/issues/med302.pdf>
 23. The Chr. Michelson Institute (CMI) U4 Brief 2020:8 Anti-corruption in Covid-19 preparedness and response Mainstreaming integrity into pandemic plans and policies. Available from: <https://www.u4.no/publications/anti-corruption-in-covid-19-preparedness-and-response.pdf> [Accessed 20th August 2020].
 24. The Council of Europe's Group of States against Corruption (GRECO). COVID-19 pandemic: GRECO warns about corruption risks Available from: <https://www.coe.int/en/web/greco/-/covid-19-pandemic-greco-warns-about-corruption-risks>
 25. The Council of Europe's Group of States against Corruption (GRECO) . Corruption Risks and Useful Legal References in the context of COVID-19. Available from: <https://rm.coe.int/corruption-risks-and-useful-legal-references-in-the-context-of-covid-1/16809e33e1> [Accessed 20th August 2020].
 26. The Legatum Prosperity Index 2019. Available from: <https://www.prosperity.com/rankings> [Accessed 20th August 2020].
 27. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Tackling Wasteful Spending on Health.. Available from: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Tackling-Wasteful-Spending-on-Health-Highlights-revised.pdf> [Accessed 20th August 2020].
 28. Transparency International. Corruption perceptions index 2006. Available from: <https://www.transparency.org/en/cpi/2006> [Accessed 20th August 2020]
 29. Transparency International. Corruption perceptions index 2007. Available from: <https://www.transparency.org/en/cpi/2007>
 30. Transparency International. Corruption perceptions index 2010. Available from: <https://www.transparency.org/en/cpi/2010>

31. Transparency International. Corruption perceptions index 2015. Available from: <https://www.transparency.org/en/cpi/2015/results>
32. Transparency International. Corruption perceptions index 2017. Available from: <https://www.transparency.org/en/cpi/2017/results>
33. Transparency International. Corruption perceptions index 2018. Available from: <https://www.transparency.org/ru/cpi/2018>
34. Transparency International. Corruption perceptions index 2019. Available from: <https://www.transparency.org/en/cpi/2019/results>
35. Transparency International. Corruption perceptions index 2019. https://images.transparencycdn.org/images/2019_CPI_Report_RU_200406_110022.pdf
36. United Nations Convention against corruption Available from: https://www.unodc.org/unodc/en/corruption/tools_and_publications/UN-convention-against-corruption.html
37. United Nations Development Programme (UNDP). Fighting corruption in the health sector methods, tools and good practices. Available from: <https://www.undp.org/content/dam/undp/library/Democratic%20Governance/IP/Anticorruption%20Methods%20and%20Tools%20in%20Health%20Lo%20Res%20final.pdf> [Accessed 20th August 2020].
38. Willa Friedman. Corruption and Averting AIDS Deaths. CGD Working Paper 395. Washington, DC: Center for Global Development. 2015. Available from: <http://www.cgdev.org/publication/http://www.cgdev.org/publication/corruption-and-averting-aids-deaths-working-paper-395>
39. World Bank. Doing business 2019. Available from: https://www.doingbusiness.org/content/dam/doingBusiness/media/Annual-Reports/English/DB2019-report_web-version.pdf
40. World Bank. Ukraine and the World Bank Group: Supporting Ambitious Policy Reforms to Restore Sustainable Growth and Strengthen Public Services Available from: <https://www.worldbank.org/en/results/2019/04/12/the-world-bank-group-and-ukraine-supporting-ambitious-policy-reforms-to-restore-sustainable-growth-and-strengthen-public-services> [Accessed 20th August 2020].
41. World Health Organization. Prevention not cure in tackling health-care fraud Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/12/11-021211/en/> [Accessed 20th August 2020].
42. World Health Organization. Public Spending on Health: A Closer Look at Global Trends. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276728/WHO-HIS-HGF-HF-WorkingPaper-18.3-eng.pdf?ua=1>

SUMMARY

PREVENTION OF CORRUPTION OFFENCES IN THE HEALTHCARE: THE EXPERIENCE OF UKRAINE AND GEORGIA

¹Didkivska G., ²Kovalenko V., ³Fialka M., ³Samotievych V., ⁴Sabadash I.

¹University of the State Fiscal Service of Ukraine; ²Luhansk State University of internal affairs named after E.O. Didorenko, Severodonetsk; ³Kharkiv National University of Internal Affairs; ⁴National Scientific Center «Hon. Prof. M. S. Bokarius Forensic Science Institute» of the Ministry of Justice of Ukraine

The aim of the article is a comparative and legal study of corruption and measures to combat corruption in health care

in Ukraine, using the experience of Georgia and the European Union. The materials of the research are the legislation of the European Union, Georgia, Ukraine, statistical information. The authors of the research have used the systematization method, comparative and legal method, analysis and generalization of statistical data.

Corruption and corruption offences in the health system may lead to unpredictable consequences impacting accessibility, equity and health outcomes. Fighting against corruption in the health sector consists of the identification of specific forms of corruption and the implementation of effective anti-corruption measures, which must be designed to fit the context of a country's health system.

A study of the experience of Georgia and the EU countries shows that, changes in the organization and management of the health system, financing of health care, provision of health services, increase access to medical services, reducing inequalities, financial risks reduction regarding expenditures on medical services, changing public opinion of the perception of corruption, transparency and accountability in the funding of medicine, the anti-corruption examination of legislative acts regulating the activity of healthcare in Ukraine, the formation of anti-corruption behaviour in society, active cooperation with civil society institutions are therefore of primary importance for Ukraine during the period of medical reform.

Elimination of the reasons and conditions promoting the commission of corruption offences in the health system and the introduction of an effective anti-corruption strategy based on good governance, transparency and zero tolerance are among the priority areas for improving the current legislation of Ukraine in fighting against corruption in the field of healthcare.

Keywords: healthcare, corruption, corruption offences, criminal liability, medical reform.

РЕЗЮМЕ

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ КОРРУПЦИОННЫХ ПРАВОНАРУШЕНИЙ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ОПЫТ УКРАИНЫ И ГРУЗИИ

¹Дидковская Г.В., ²Коваленко В.В., ³Фиалка М.И., ³Самотиевич В.А., ⁴Сабадаш И.В.

¹Университет государственной фискальной службы Украины, Ирпень; ²Луганский государственный университет внутренних дел им.Э.А. Дидоренко, Северодонецк; ³Харьковский национальный университет внутренних дел; ⁴Национальный научный центр «Институт судебных экспертиз им. Засл. проф. Н. С. Бокариуса» Министерства юстиции Украины

Целью исследования является сравнительно-правовое исследование коррупции и мер по борьбе с коррупционными преступлениями в сфере здравоохранения в Украине, Грузии и в странах ЕС.

Материалом исследования является законодательство ЕС, Грузии, Украины и статистическая информация. В ходе исследования применен метод систематизации, сравнительно-правовой метод, анализ и обобщение статистических данных.

Сделан вывод, что коррупция и коррупционные преступления в системе здравоохранения имеют непредсказуемые последствия, влияющие на доступность, справедливость и результаты здравоохранения. Борьба с коррупцией в сфе-

რე ჯანდაცვის სფეროში კორუფციული სამართალდარღვევების თავიდან აცილება: უკრაინისა და საქართველოს გამოცდილება

რე ჯანდაცვის სფეროში კორუფციული სამართალდარღვევების თავიდან აცილება: უკრაინისა და საქართველოს გამოცდილება

რეზიუმე

ჯანდაცვის სფეროში კორუფციული სამართალდარღვევების თავიდან აცილება: უკრაინისა და საქართველოს გამოცდილება

¹გ.დიდკოვსკაია,²ე.კოვალენკო,³მ.ფიალკა,³ე.სამოტიევიჩი,⁴ი.საბადაში

¹უკრაინის სახელმწიფო ფისკალური სამსახურის უნივერსიტეტის, ირპენი; ²ლუგანსკის შინაგან საქმეთა სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ³ხარკოვის შინაგან საქმეთა ეროვნული უნივერსიტეტი; ⁴ხარკოვის ნ. ბოკარიუსის სახელობის სასამართლო ექსპერტიზის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში კორუფციისა და კორუფციულ დანაშაულებთან ბრძოლის შედეგებით-სამართლებრივი

კვლევა უკრაინაში, საქართველოსა და ევროკავშირის ქვეყნებში.

კვლევის მასალას წარმოადგენდა ევროკავშირის, საქართველოს და უკრაინის კანონმდებლობა და სტატისტიკური ინფორმაცია. კვლევის მიმდინარეობისას გამოყენებულია სისტემატიზაციის მეთოდი, შედარებით-სამართლებრივი მეთოდი, ასევე, სტატისტიკური მონაცემების ანალიზი და განზოგადება.

ავტორები დაასკვნა, რომ ჯანდაცვის სისტემაში კორუფციას და კორუფციულ დანაშაულებს აქვს გაუთვალისწინებელი შედეგები, რომლებიც მოქმედებს ჯანდაცვის ხელმისაწვდომობაზე, სამართლიანობასა და შედეგებზე. ჯანდაცვის სისტემაში კორუფციასთან ბრძოლა მდგომარეობს კორუფციული ქმედებების კონკრეტული ფორმების გამოვლინებასა და ეფექტური ანტიკორუფციული ღონისძიებების გატარებაში, რომელიც შემუშავებული უნდა იყოს ტრადიციებისა და ჯანდაცვის სისტემის ფუნქციონირების თავისებურებების გათვალისწინებით უკრაინაში.

საქართველოსა და ევროკავშირის ქვეყნების გამოცდილების შესწავლა მიუთითებს, რომ უკრაინაში სამედიცინო სფეროს რეფორმის გატარებისას აქტიურია ცვლილებები ჯანდაცვის სისტემის ორგანიზებასა და მართვაში, ჯანდაცვის დაფინანსებაში, სამედიცინო მომსახურების მიწოდებაში, სამედიცინო მომსახურების ხელმისაწვდომობის გაზრდასა და მოსახლეობის დაცვაში, უთანაბრობის შემცირებაში, სამედიცინო მომსახურების ხარჯებთან დაკავშირებული ფინანსური რისკების მინიმიზებაში, საზოგადოებრივი აზრის გარდაქმნაში კორუფციის მიუღებლობის მიმართებით, ასევე, მედიცინის დაფინანსებაზე მიმართული სახსრების გამჭვირვალობა და კონტროლირებადობა, უკრაინაში ჯანდაცვის სისტემის საქმიანობის მარეგლამენტირებელი საკანონმდებლო აქტების ანტიკორუფციული ექსპერტიზა, ანტიკორუფციული ქცევის ჩამოყალიბება საზოგადოებაში, აქტიური თანამშრომლობა სამოქალაქო საზოგადოების ინსტიტუტებთან. ჯანმრთელობის დაცვის სფეროში კორუფციული დანაშაულების ჩადენის ხელშემწყობი მიზეზებისა და პირობების აღკვეთა და ქმედითი ანტიკორუფციული სტრატეგიის დანერგვა, რომელსაც სათანადო მართვა, გამჭვირვალობა და ნულლოვანი ტოლერანტობა უდევს საფუძვლად, წარმოადგენს უკრაინის მოქმედი კანონმდებლობის სრულყოფის ძირითად მიმართულებებს ჯანდაცვის სფეროში კორუფციული დანაშაულების წინააღმდეგ ბრძოლის თვალსაზრისით.

CONVERSION THERAPY BANS IN NATIONAL LEGISLATIONS AROUND THE GLOBE

Gerbut V., Karabin T., Lazur Y., Mendzhul M., Vashkovich V.

Uzhgorod National University, Ukraine

Conversion therapy (sometimes called reparative therapy, healing therapy, ex-gay therapy, or gender identity change efforts) defines as any treatment aimed at changing a person's sexual orientation or gender identity. The use of conversion therapy stems from the unwarranted and unethical assumption that non-heterosexual orientation or transgender identity is a mental disorder, and therefore is a condition that requires treatment. Usually, such therapies can be a series of extremely harmful practices, such as spiritual interventions, talking therapies, drugs and, more rarely, extreme physical measures such as electric shock treatment, aversion techniques and "corrective rape". Moreover, in nowadays reality, it can even be an app offering a 60-day "gay cure", available on iTunes and Google Play as recently as 2013 [19].

The World Psychiatric Association emphasizes the potentially harmful nature of such treatment, since there is no sound scientific evidence that innate sexual orientation can be changed [73]. The Pan American Health Organization regional office of the World Health Organization complements that non-heterosexual orientation also cannot be considered a pathological condition, and therefore it requires no cure» [25]. These organizations are echoed by national psychiatric associations around the world, including the American Psychiatric Association [8], the Australian Psychological Society [9], the British Psychological Society [22], the Psychiatric and Medical Organizations of Canada, Norway, Chile, Brazil, India, Lebanon, Israel, South Africa, Spain, Ireland, and more.

In 2018, the European Parliament approved a resolution "welcoming initiatives prohibiting LGBTI "conversion therapies" and called on member states to outlaw such practices" [30].

The right to the highest attainable standard of physical and mental health and prohibition of any practice allowing intrusive and irreversible treatments on the basis of sexual orientation, gender identity, gender expression or sex characteristics is also fixed in The Yogyakarta Principles (Principle 17) and The Yogyakarta Principles +10 (Principle 10E) [71,72].

At the same time, practice has shown that conversion therapy continues to be applied to homosexuals and transgenders worldwide. According to the UCLA Williams Institute on Sexual Orientation and Gender Identity Law and Public Policy, as of 2018, almost 700,000 lesbian, gay, bisexual, transgender and queer/questioning (LGBTQ) adults had received "conversion therapy" only in the USA; in addition, an estimated 57,000 youths will receive change efforts from religious or health care providers before they turn 18 years old [41].

In view of the above, the study of the existing legal prohibitions on conversion therapy in the legal systems of the countries of the world seems relevant and important.

Material and methods. The main results of the research carried out in the course of writing this article are based on the study of national normative sources of the world countries, courts' decisions and international legal documents, analytical and statistical materials, reports, as well as scientific legal and medical literature. The analysis made during the writing of this work was based on the application of a number of philosophical, general and special scientific research methods. The formal legal method was used in studying the texts of laws of the different

countries around the globe to determine the presence or absence of conversion therapy ban in a field of sexual orientation and gender identity of a person, as well as to establish the nature and limits of such restrictions. On the basis of the comparative legal method, the analysis of common and distinctive features between the existing legal norms relating to conversion therapy from different countries of the world was established, and also the most optimal ones were identified. The statistical method was used to extract data on the number of countries in different parts of the world with legislations that include the prohibition of conversion therapy, as well as the classification of such bans by territory and by nature. The application of the prediction method made it possible to draw conclusions about which should be the optimal content of conversion therapy legal ban, what mandatory points it should be characterized with in order to be effective and to meet the latest international standards in the field of the right to sexual orientation and gender identity.

Results and discussions. As of early 2020, only a handful of national laws prohibit conversion therapy among countries around the world. In conducting this study, it was considered appropriate to classify current legal prohibitions on conversion therapy by the criterion of the territory covered by such prohibition and by the nature of the prohibition itself.

Based on the territorial criteria:

nationwide ban;

separate territory of a country ban (territory ban).

Based on the character of the legal ban in force:

direct ban (refers to countries or parts of a country with direct mentioning of conversion therapy ban based on sexual orientation or/and gender identity or/and gender expression in their legislations);

non-direct ban (refers to countries or parts of a country with laws that prohibit financial support of such actions, or mental health diagnosing solely on the basis of sexual orientation or/and gender identity or/and gender expression, or contain general ban of harmful medical practices, but do not include direct sexual orientation and gender identity conversion therapy bans).

According to characteristics mentioned above, there are 14 countries identified among the United Nations Member States in general, and one more country out of the United Nations (Taiwan), more specifically is showed in Table 1 and 2.

Nationwide Ban of Conversion Therapy

Nationwide direct and non-direct bans of conversion therapies characterize **11 countries of the world: Argentina, Brazil, Ecuador, Fiji, Germany, Malta, Nauru, Samoa, Switzerland, Taiwan, Uruguay.**

Direct bans of conversion therapy can be found in laws of **Brazil, Ecuador, Germany, Malta and Taiwan.** Such prohibitions are targeted mostly on professionals (except Malta, where the ban spreads on professionals and non-professionals and Germany, where psychotherapeutic and pastoral conversions are prohibited) and varies from one country to another.

Argentina, Fiji, Nauru, Samoa, Switzerland, Uruguay are six countries with **non-direct bans** of conversion therapy. Legal rules of **Argentina, Fiji, Nauru, Samoa and Uruguay** provide prohibition of mental health diagnoses bases solely on sexual orientation, identity or preferences and gender identity

Table 1. Conversion therapy ban in force around the world

	Nationwide ban	Territory ban
Direct ban	5 countries (Brazil, Ecuador, Malta, Germany, Taiwan)	3 countries (Canada, Spain, USA)
Non-direct ban	6 countries (Argentina, Fiji, Nauru, Samoa, Switzerland, Uruguay)	1 country (Australia)

Table 2. Conversion therapy bans in force around the world

	General (15)	Nationwide direct ban (5)		Nationwide non-direct ban (6)		Territory direct ban (3)		Territory non-direct ban (1)	
AMERICAS	6	2	Brasil Ecuador	2	Argentina Uruguay	2	Canada USA	0	
ASIA	1	1	Taiwan	0		0		0	
EUROPE	4	2	Malta Germany	1	Switzerland	1	Spain	0	
OCEANIA	4	0		3	Fiji Nauru Samoa	0		1	Australia

for professionals. This law does not ban conversion therapies explicitly. However, prohibiting a diagnosis based exclusively on a person's sexual orientation prevents health professionals, in general, and psychiatrists, in particular, from legally engaging in sexual orientation change efforts.

Laws of Switzerland contain some restrictions, which results in de-facto conversion therapy ban. Thus, there is no rule that prohibits conversion therapy, but in practice, professionals can be brought to responsibility for such actions.

Nationwide direct ban of conversion therapy. In Brazil, Resolution 1/99, which was issued by the Federal Council of Psychology in 1999, prohibits pathologization of homoerotic behaviors and practices and orders all licensed psychologists to refrain from coercive or unsolicited treatment to homosexuals. It also prohibits their participation in events or services offering a "gay cure". In 2013, the Commission for Human Rights of Brazil's lower house of Congress approved a bill that would repeal Resolution 1/99. The proposal was later abandoned [1].

In addition, The Resolução CFP 01/2018 was adopted in 2018, setting standards for psychologists and psychiatrists in their work with transsexuals and transvestites, banning any kind of conversion therapy, including advertising it [25].

Brazilian case law also include few judgements, that shows negative attitude of the government regarding conversial therapies. Thus, in 2017, a federal judge first overruled then reaffirmed Resolution 1/99 in a case brought by an evangelical Christian psychologist whose licence was revoked in 2016 after she offered "conversion therapy" [29]. On 24 April 2019, a senior jurist of the Federal Supreme Court suspended a lower court's decision to allow psychologists to perform "conversion therapy". This suspension will remain valid until the matter is resolved by the Federal Supreme Court [34].

The national law of Ecuador was added with the Ministerial Order No. 767 in the year of 2012, Section 20(a) of which prohibits conversion therapies in rehabilitation institutions. Starting from 2014, Article 151(3) of the Penal Code has criminalized any act of torture (defined in broad terms) perpetrated with the intention of modifying a persons' sexual orientation [1].

Germany and Malta are two European countries that ban conversational therapy directly and nationwide.

The Affirmation of Sexual Orientation, Gender Identity and Gender Expression Act was adopted in Malta in 2016. The foremen-

tioned Act (an act to prohibit conversion practices, as a deceptive and harmful act or practice against a person's sexual orientation, gender identity and, or gender expression, and to affirm such characteristics) prohibits the performance of conversion therapy both by professionals (Section 3(b)) and by non-professionals (Section 3(a)). See press release issues by the Ministry for Social Dialogue, Consumer Affairs and Civil Liberties [1].

Act protects vulnerable groups (underage, with mental disorder and some others) and conversion practices performed involuntary or forced. Bans advertising such practices and making a referral to any other person to perform conversion practices.

The legal ban on conversion therapy in Germany came into force last year. In particular, from December 2019, the guilty person may be imprisoned for a term of up to one year or fined EUR 30,000 for such actions. Authorities banned conversion therapy for both – minors (in any case) and adults (without their voluntary consent). In addition, the aforementioned law called illegal psychotherapeutic and pastoral conversations, but only if "the conversational partner purposefully tries to influence one's sexual orientation. The ban is expected to become effective mid-year 2020 [33].

Taiwan is the only non United Nations country where conversion therapy is prohibited at the legislative level. In February 2018 Ministry of Health and Welfare initiated a letter to ban conversion therapy based on sexual orientation and confirm its criminalization under the Penal Code of the Republic of China or the Protection of Children and Youths Welfare and Rights Act [70].

Nationwide non-direct ban. Mental Health Act of Samoa, enacted in 2007, proclaims in its Section 2, that a person is not to be considered mentally ill because they express or refuse or fail to express a particular sexual preference or sexual orientation [1].

Argentinian law includes similar rule, claiming that in any case, diagnosis in part of mental health cannot be done solely based on sexual preferences and sexual identity (2010, Law 26,657, Article 3-C) [28].

Government of Fiji in its Mental Health Degree of 2010 prohibits diagnosis of mental illness if 3-1 (g) (d) the person expresses or refuses or fails to express, or has expressed or has refused or failed to express, a particular sexual preference or sexual orientation [48].

Nauru's Mentally Disordered Persons Act was amended in 2016 to introduce Section 4A(1)(d) under which a person cannot be regarded as mentally disordered if they express, exhibits or refuses or fails to express a particular sexual preference or sexual orientation. While this does not explicitly prohibit the practice of “conversion therapy”, it prevents health professionals, particularly psychiatrists, from legally engaging in sexual orientation change efforts (SOCE) [60].

There cannot be any mental health diagnoses made on the exclusive basis of sexual orientation and gender identity, according to Mental Health Law of Uruguay, which was adopted in 2017 [42].

An interesting situation is inherent in the legislation of Switzerland. In Switzerland, practicing conversion therapies is unlawful for medical professionals. In 2016, The Swiss Federal Council explained in response to a parliamentary interpellation their negative position about conversion therapies, and stated that such actions would constitute a breach of professional duties on the part of any care professional undertaking them. Any care professional undertaking such therapies is liable to be sanctioned by the cantonal authorities, or constitute a criminal offense if determined by the criminal courts in the individual case, according to the Federal Council [57].

In other words, The Federal Council has stated its opposition to banning “conversion therapies” in Switzerland, under the pretence that existing legislation is sufficient to protect people from them [24].

Territory Ban of Conversion Therapy

Conversion therapy is prohibited in some *states and cities of Canada and USA, in few autonomies of Spain and in one state of Australia*. Canada, USA and Spain are the countries with direct conversion therapy bans, Australia – with non-direct.

Territory direct ban of conversion therapy. As for now, there are three provinces (Manitoba, Nova Scotia and Ontario) and two cities (Vancouver and St. Albert) of Canada, which have conversion therapy ban laws currently in force. Almost all of the prohibitions cover both – sexual orientation and gender identity and spread mostly on health care professionals (except Vancouver, where conversion therapy is prohibited for all the businesses, including religious groups). Legislations of Manitoba and Vancouver protect only minors, while Ontario and Nova Scotia prohibit such practices in relation to everyone [15,36,50, 53,64].

In USA there are 19 states, that prohibit conversion therapy or change efforts based on SO or SOGI: California, Colorado, Connecticut, Delaware, Hawaii, Illinois, Maine, Maryland, Massachusetts, Nevada, New Hampshire, New Jersey, New Mexico, New York, Oregon, Rhode Island, Utah, Vermont, Washington. US legislation in this area is characterized by the fact, that such bans protect only minors and is directed strictly on professionals in the area of health. SO change efforts are also prohibited in District of Columbia and Puerto Rico. Conversion therapy bans are locally provided (by legislative statute) in some cities and counties of Arizona, Colorado, Florida, Michigan, Minnesota, Missouri, New York, Ohio, Pennsylvania, Washington, Wisconsin [2-7,13,14,20,23,46,51,52,55,56,63,66-69,74].

For the last four years four Spanish autonomies added local legislations with conversion therapy bans. These are: Andalusia, Valencia, Madrid and Murcia. Laws varies in mentioned territories – Murcia and Andalusia prohibits conversion therapy for professionals, Valencia and Madrid – for everyone, including religious groups. At the same time, all of these autonomies prohibit not only conversion, but also aversion therapy and legislation is aimed at protection of everybody [37-39].

Territory non-direct ban of conversion therapy. Territory non-direct ban of conversion therapy exists in the Australian state Victoria legislation. Thus, Health Complaints Act of 2016 prohibits any harmful medical practices in general, including conversion therapy as well. Due to this Act, Health Complaints Commissioner has the power to investigate and issue temporary or permanent bans on unregistered health providers, including those providing “conversion therapy” [31]. In May 2018, the state government also launched an inquiry into such practices [26].

In addition to the countries described above, the laws of which include legal direct or non-direct bans on conversion therapy, China, India and South Africa should be named as countries, where such practices were found unlawful according to case law [17,18,27,32]. In the context of the problem under study, the legislation of the Netherlands cannot be overlooked. Although it does not contain direct prohibitions on conversion therapy, organizations offering conversion therapy in the Netherlands are not eligible for subsidies [12]. And reparative therapy itself cannot be included in state health insurance since 2012 [59].

Additionally, bills on the prohibition of conversion therapy are under consideration in national parliaments in several countries, which are Australia, Canada, Chile, Ireland, Mexico, Poland, New Zealand, The United Kingdom [10,16,29,35,40,44, 47,54,61,62]. In Israel, the government tried to adopt law prohibiting conversion therapy directed on minors, but the attempt failed. In spite of this, the Israelian Medical Association has instituted medical license revocation for its domestic doctors who practice conversion therapy [58].

Notwithstanding the current legal and scientific global trends towards negative coverage of conversion therapy, it is worth noting that there are still countries where reparative practices remain legal and directly authorized by the state powers and doctors (Malaysia and Indonesia) [43,45,65].

Conclusions. Thus, studyings provided lead to the conclusion that the number of countries supplemented their legislation with bans on conversion therapy for sexual orientation and gender identity remains extremely low (15 countries) and makes up about 10% of the total quantity in the world states. At the same time, over the past five years, there has been an increase in national authorities activity on the explored issue, and at least six countries can be named, in which such bills are under consideration. It should also be noted that there are states where there is no statutory prohibition on conversion therapy, but where such ban can be followed in national courts decisions.

On the other hand, despite current national and international legal and scientific trends to criticize and prohibit conversion therapy, at least two countries not only allow conversion therapy but also promote it as an effective way to change a person's sexual orientation and gender identity.

Analysis of the national legal texts on the content allows to conclude that the nature of the conversion therapy ban differs from country to country. Against this background, it seems appropriate to express certain wishes that seem to be sufficient in making the above rules more effective and efficient in practice.

First of all, it is necessary to provide clear terminology and definition of conversion therapy. In laws of this kind around the world different terms are used: “conversional therapy”, “conversional practices”, “reparative therapy”, “change efforts” and some others, definitions of which varies as well. In Spain, for example, besides of conversion therapy, aversion therapy (designed to cause a patient to reduce or avoid an undesirable behaviour pattern by conditioning the person to associate the

behaviour with an undesirable stimulus. The chief stimulus used in the therapy are electrical, chemical, or imagined aversive situations [11]) is prohibited as well, while in some other countries they can be understood as synonyms or as one concept that covers another. The most commonly and often used is term “conversion therapy”. Accordingly, it should be named as the most opposite. In addition, the definition of conversion therapy should be as wide as possible and include any kind of relative actions and therapies (aversion therapy also). It is also important to note that in some cases, like in few of the US, the definition of sexual orientation covers gender identity meaning. Definitions of SO and GI must be clear and meet established standards. Furthermore, the most recent trends point out gender expression and sex characteristics, which should be defined in a bill as well.

Secondly, it is important for the legislator to keep in mind that LGBTI community rights relationships are a “moving target”, they are extremely progressive and rapidly developed. One of the most important thematic international document, The Yogyakarta Principles +10, expands the circle of features protected from “sexual orientation and gender identity” (SOGI) to “Sexual Orientation, Gender Identity and Expression and Sex Characteristics” (SOGIESC), which is being reflected gradually in other internationally recognized documents and the domestic law of some advanced countries. Despite of this, some of the conversion therapy bans contain prohibition of such actions based on SO and GI, SO or GI, SO, GI and GE. SC are mentioned directly in none of the legislations explored, but some of the Spanish autonomies have restrictions about the sex changing efforts for intersex children. That is why, predictably and far-signed is to ban conversion therapy based on SOGIESC.

Another factor that should be addressed is the range of persons covered by the conversion therapy ban. Statistically, the most common are conversion therapy bans for professionals – medical workers, psychologists and psychiatrists, often including social workers, less often – for professionals, who are working with kids, youth and families. There are also isolated cases of (a) uncertain number of people covered by such ban, so it concerns everybody or (b) other than professionals groups to be banned from conversion therapy, specifically, the religious groups. History of LGBTI-struggling, for the last thousand years contains indefinite number of conversion practices that in its overwhelming majority were initiated either by medicine science, or by religion. And in the light of modern scientific progress and “traditionality” of religion, conversion therapy is practiced more by believers, than by scientists. Hence, the most optimal way is to ban conversion therapies for unlimited range of people, or for health, social workers and youth and family professionals together with religious groups and organizations.

Another nuance that should be emphasized is the circle of persons whose rights are protected by the prohibition of conversion therapy. Some countries do not personify this category, thus leaving the widest range for protection. Others, like The USA, focus on prohibiting change efforts for minors. In such cases, one should take into account the practice of Nova Scotia and make a supplement, that “A parent, guardian, substitute decision-maker or representative decision-maker may not give consent on a person’s behalf to the provision of conversion therapy”. As for the adults, hardly speaking, it is each one’s personal deal, whether or not to harm himself. To deprive someone of this choice is a violation of the right to private life. At the same time, in case of conversion therapy, important is a condition of voluntary and informed consent. Therefore, the most effective solutions are to leave the circle

of protected persons uncertain, or a combination of ban for minors + consent for adult.

And finally, it should be mentioned that different national legislations include a variety of additional rules and prohibitions in conversion therapy ban laws. One of the most important and useful is considered to be the ban of advertising and disinformation in a field of sexual orientation and gender identity conversion therapy. The value of such rule and it’s topicality is highlighted by the rapid development of information communication technologies. In addition, prohibition for any person to remove a person to different state or part of a state for the purposes of conversion therapy is considerable. As for the ban of financial support or insurance cover of conversion therapy, in the foreseeability of all the above conditions, such prohibitions will be “a priori” predicted.

REFERENCES

1. Aengus Carrol and Lucas Ramon Mendos. State-Sponsored Homophobia. A world survey of sexual orientation laws: criminalization, protection and recognition. ILGA 2017; 12: 67–68
2. A Bill for an Act. S.B. No. 7270. State of Hawaii, 2017; https://www.capitol.hawaii.gov/session2018/bills/SB270_.HTM
3. An Act Concerning the Protection of Youth from Conversion Therapy. Public Act No. 17-5. Substitute House Bill No. 6695. State of Connecticut, 2017; <https://www.cga.ct.gov/2017/ACT/pa/2017PA-00005-R00HB-06695-PA.htm>
4. An Act Relating to Health and Safety. Department of Health. 2017 – H 5277 Substitute A. LC000556/SUB A; <http://webserv-er.rilin.state.ri.us/BillText17/HouseText17/H5277A.pdf>
5. An Act relating to health care professionals; prohibiting certain health care professionals from providing sexual orientation or gender identity conversion therapy to a minor; and providing other matters properly relating thereto. Senate Bill No. 201. State of Nevada, 2017; https://www.leg.state.nv.us/Session/79th2017/Bills/SB/SB201_EN.pdf
6. An Act Relative to Abusive Practices to Change Sexual Orientation and Gender Identity in Minors. Bill H.1190, 2017-2018; <https://malegislature.gov/Bills/190/h1190>
7. An Act to Amend Titles 24 and 29 of the Delaware Code Relating to Conversion Therapy. Senate Bill 65. 149 General Assembly, 2017-2018; <https://legis.delaware.gov/BillDetail?legislationId=25678>
8. APA Reiterates Strong Opposition to Conversion Therapy. American Psychiatric Association 2018; <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/apa-reiterates-strong-opposition-to-conversion-therapy>
9. APS Position Statement on the use of psychological practices that attempt to change sexual orientation. Australian Psychological Society 2015; https://www.psychology.org.au/getmedia/95cfcca4-009c-4a75-a0e7-597d68e5a55c/Position_statement_on_psychological_practices_that_attempt_to_change_sexual_orientation_members.pdf
10. Arvin Joaquin. The Canadian government considers reforming the Criminal Code to ban conversion therapy. Xtra 12 July, 2019; <https://www.dailyxtra.com/the-canadian-government-considers-reforming-the-criminal-code-to-ban-conversion-therapy-159400>
11. Aversion therapy. Psychology. The editors of Encyclopaedia Britannica. <https://www.britannica.com/science/aversion-therapy>
12. Bart Dirks. Christelijke stichting verliest toch homo-subsidie. De Volkskrant (in Dutch) January 8, 2009; <https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/christelijke-stichting-verli->

est-toch-homo-subsidie~bd7f062f/?referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

13. Bill HB0399 – Utah Legislature – 2019; <https://le.utah.gov/~2019/bills/static/HB0399.html>

14. Bill Status 132 (Act 138), 2016; <https://legislature.vermont.gov/bill/status/2016/S.132>

15. Canada: Province of Ontario to Ban “Conversion Therapy” for LGBT Children June 2015; <http://www.loc.gov/law/foreign-news/article/canada-province-of-ontario-to-ban-conversion-therapy-for-lgbt-children/>

16. Carolina González, Paulina Larrondo, Rubén Alvarado. Improving the Public Mental Healthcare in Chile: Towards a Mental Health Law – World Federation for Mental Health. World Federation for Mental Health July 8, 2019; <https://wfmh.global/improving-the-public-mental-healthcare-in-chile-towards-a-mental-health-law/>

17. China orders payout in ‘gay shock therapy’ case’. BBC News. December 19, 2014; <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-30552144>

18. Chinese man wins forced gay conversion therapy lawsuit. The Guardian. July 4, 2017; <https://www.theguardian.com/world/2017/jul/04/chinese-man-wins-forced-gay-conversion-therapy-lawsuit>

19. Chitra Ramaswamy “I still have flashbacks’: the ‘global epidemic’ of LGBT conversion therapy” 2018; <https://www.theguardian.com/world/2018/aug/08/i-still-have-flashbacks-the-global-epidemic-of-lgbt-conversion-therapy>

20. Conception De Leon. Governor of Puerto Rico Sighs Executive Order Banning “Conversion Therapy” for Minors. The New York Times. Morning Briefing. March 27, 2019; <https://www.nytimes.com/2019/03/27/us/puerto-rico-conversion-therapy.html>

21. Conselho Federal de Psicologia. RESOLUÇÃO 2018; 1. <http://www.serdigital.com.br/gerenciador/clientes/crp/arquivos/388.pdf>

22. Conversion therapy. Consensus statement. UK Council for Psychotherapy 2014; URL: https://web.archive.org/web/20170517093445/http://www.bps.org.uk/system/files/Public%20files/conversion_therapy_final_version.pdf

23. Conversion Therapy for Minors Prohibition Amendment Act of 2013. In the Council of the District of Columbia. <http://lims.dccouncil.us/Download/29657/B20-0501-Introduction.pdf>

24. Councillors, advocates criticise Swiss government’s refusal to ban «gay conversion therapy». The Local 2019; <https://www.thelocal.ch/20191004/councillors-advocates-criticise-swiss-governments-refusal-to-ban-homosexual-conversion-therapy>

25. “Cures” for an Illness that Does Not Exist. Purported therapies aimed at changing sexual orientation lack medical justification and are ethically unacceptable. Pan American Health Organization. Regional Office of the World Health Organization 2012; <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Conversion-Therapies-EN.pdf>

26. Danny Tran. Gay conversion therapy to be investigated by Victoria’s health watchdog. ABC News. May 17, 2018; <https://www.abc.net.au/news/2018-05-17/gay-lesbian-conversion-therapy-police-survey/9768746>

27. Delhi HC Summons Doctor Treating Homosexual Patients Using Electric Shocks. Outlook India. December 8, 2018; <https://www.outlookindia.com/website/story/delhi-hc-summons-doctor-treating-homosexual-patients-using-electric-shocks/321395>

28. Derecho a la Protección de la Salud Mental. Disposiciones complementarias. Derógase la Ley N° 22.914. Law 26,657, Article 3-C. 2010; <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/175000-179999/175977/norma.htm>

29. Don Philips. Brazilian judge approves ‘gay conversion therapy, sparking national outrage. The Guardian. September 19, 2017; <https://www.theguardian.com/world/2017/sep/19/brazilian-judge-approves-gay-conversion-therapy>

30. European Parliament takes a stance against LGBTI conversion therapies for the first time. The European Parliament’s LGBTI Intergroup. 2018; URL: <https://lgbti-ep.eu/2018/03/01/european-parliament-takes-a-stance-against-lgbti-conversion-therapies-for-the-first-time/>

31. Gay conversion therapy, fake doctors to be banned in Victoria. ABC News. February 9, 2016; URL: <https://mobile.abc.net.au/news/2016-02-09/government-to-ban-gay-conversion-therapy-health-providers/7151016?pfmredir=sm&pfm=sm>

32. Rhuaridh Marr. Gay “cure” camp in South Africa guilty of murdering teen. Metro Weekly. February 27, 2015; <https://www.metroweekly.com/2015/02/gay-cure-camp-in-south-africa-guilty-of-murdering-teen/>

33. Germany’s Cabinet approves ban on gay, transgender “conversion therapy”. DW December 18, 2019; <https://www.dw.com/en/germanys-cabinet-approves-ban-on-gay-transgender-conversion-therapy/a-51717750>

34. Jack Arnhold. Brazilian Federal Supreme Court Jurist Carmen Lucia Suspends ‘Gay Cure’. The Rio Times 25 April 2019; <https://riotimesonline.com/brazil-news/rio-politics/brazilian-federal-supreme-court-jurist-carmen-lucia-suspends-gay-cure/>

35. Katie Dangerfield. Petition to ban conversion therapy across Canada gains steam, survivor says it’s ‘long overdue’. Global News. 9 October, 2018; <https://globalnews.ca/news/4528618/petition-ban-conversion-therapy-canada/>

36. Land Use Bylaw Amendment Re: Conversion Therapy. City of St. Albert Administrative Backgrounder 2019; <https://stalbert.ca.legistar.com/View.ashx?M=F&ID=24430&GUID=7C68EB0A-8B65-4240-9EA0-8ADB9BBAFDB7>

37. De Protección Integral contra LGTB Ifobia y la Discriminación por Razón de Orientación e Identidad Sexual en la Comunidad de Madrid. Ley 2016; 3: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2016/BOE-A-2016-11096-consolidado.pdf>

38. La Comunidad Autonoma de la Region de Murcia. Ley 2016; 8: <https://www.borm.es/borm/documento?obj=anu&id=746646>

39. De 7 de abril, integral del reconocimiento del derecho a la identidad y a la expresión de género en la Comunitat Valenciana. Ley 2017; 8: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2017/BOE-A-2017-5118-consolidado.pdf>

40. LGBT Action Plan. Improving the lives of lesbian, gay, bisexual and transgender people. Government Equality Office of The United Kingdom. July 2018; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/721367/GEO-LGBT-Action-Plan.pdf

41. LGBTQ change efforts (so-called “conversion therapy”). Issue brief. American Medical Association 2019; <https://www.ama-assn.org/system/files/2019-12/conversion-therapy-issue-brief.pdf>

42. Ley de Salud Mental, N° 19529. Normativa y Avisos Legales del Uruguay 2017; <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19529-2017>

43. Liza Yosephine. Indonesian psychiatrists label LGBT as mental disorders. The Jakarta Post. 24 February 2016; <https://www.thejakartapost.com/news/2016/02/24/indonesian-psychiatrists-label-lgbt-mental-disorders.html>

44. Lydia Smith. Poland moves step closer to banning gay conversion therapy. Pink News. February 22, 2019; <https://www.pinknews.co.uk/2019/02/22/poland-closer-ban-gay-conversion-therapy/>

45. Malaysian transgender conversion plan sparks alarm. Malay Mail 30 December 2017; <https://www.malaymail.com/news/>

- malaysia/2017/12/30/malaysian-transgender-conversion-plan-sparks-alarm/1542943
46. Maryland Senate Bill 1028 (Prior Session Legislation), 2018; <https://legiscan.com/MD/bill/SB1028/2018>
47. Memorandum of Understanding on Conversion Therapy in the UK. Version 2. UK Council for Psychotherapy (web page) October 2017; <https://www.psychotherapy.org.uk/wp-content/uploads/2017/10/UKCP-Memorandum-of-Understanding-on-Conversion-Therapy-in-the-UK.pdf>
48. Mental Health Decree. Government of Fiji. Decree No. 54 of 2010; https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JKkmqbiLtvQJ:www.paclii.org/fj/promu/promu_dec/mhd2010141.rtf+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ua
49. Minoletti A., Toro R., Alvarado R., Carniglia C., Guajardo A., Rayo X. Respeto a los derechos de las personas que se atienden en Servicios de Psiquiatría Ambulatoria en Chile. *Revista Médica de Chile* 2015; 143: 1585 – 1592. <https://researchers.unab.cl/es/publications/respeto-a-los-derechos-de-las-personas-que-se-atienen-en-servici>
50. Motion on Notice – Conversion Therapy. June 5, 2018; <https://council.vancouver.ca/20180605/documents/motionB3.pdf>
51. New Mexico Senate Bill 121 (Prior Session Legislation) 2017; <https://legiscan.com/NM/text/SB121/2017>
52. Prohibition Conversion Therapy for A Minor. HB19-1129. Colorado General Assembly. <https://leg.colorado.gov/bills/hb19-1129>
53. Position on Conversion Therapy. Health, Seniors and Active Living. Manitoba. https://www.gov.mb.ca/health/conversion_therapy.html
54. Prohibition of Conversion Therapies Bill, Ireland. 2018; <https://data.oireachtas.ie/ie/oireachtas/bill/2018/39/eng/initiated/b3918s.pdf>
55. Prohibition on practice of conversion therapy. Oregon Laws. 2017; <https://www.oregonlaws.org/ors/675.850>
56. Providing Conversion Therapy to Minors: Chapter 231. HP0640 LD 912. https://www.mainelegislature.org/legis/bills/bills_128th/billtexts/HP064002.asp
57. Quadranti Rosmarie, Interdiction et punissabilité des thérapies visant à “traiter” l’homosexualité chez des mineurs. Swiss Parliament. March 10, 2016; <https://www.parlament.ch/en/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaef?AffairId=20163073>
58. Rachel Savage. Israeli doctors ban gay conversion therapy as risks ‘mental damage’. Thomas Reuters Foundation News. January 9, 2019; <https://www.reuters.com/article/us-israel-lgbt-health/israeli-doctors-ban-gay-conversion-therapy-as-risks-mental-damage-idUSKCN1P328E>
59. Robin de Wever. Alleen stoppen met vergoeding homotherapie is niet genoeg. *Trouw* (in Dutch) June 7, 2012. <https://www.trouw.nl/nieuws/alleen-stoppen-met-vergoeding-homotherapie-is-niet-genoege~b778a901/?referer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>
60. Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) submission to Senate Standing Committees on Legal and Constitutional Affairs Inquiry. Royal Australian College of General Practitioners. 2015; http://ronlaw.gov.nz/nauru_lipms/files/acts/b937d6a5d8df0b4cc4058c0cde96e446.pdf
61. Sara Robson. Conversion therapy ban could be considered – Justice Minister. RNZ. 4 August, 2018; <https://www.rnz.co.nz/news/national/363321/conversion-therapy-ban-could-be-considered-justice-minister>
62. Senado va contra terapias para ‘curar’ homosexualidad. *Excelsior*. February 17, 2019; <https://www.excelsior.com.mx/nacional/senado-va-contra-terapias-para-curar-homosexualidad/1296924>
63. Senate Bill S1046. 2019-2020 Legislative Session. The New York State Senate. <https://www.nysenate.gov/legislation/bills/2019/s1046>
64. Sexual Orientation and Gender Identity Protection Act. 2nd Session, 63rd General Assembly. Nova Scotia, Government Bill. Canada. 2018; https://nslegislature.ca/legc/bills/63rd_2nd/3rd_read/b016.htm
65. Sexual orientation can be changed, Jakim says in new LGBT video. *Malay Mail* 13 February 2017; <https://www.malaymail.com/news/malaysia/2017/02/13/sexual-orientation-can-be-changed-jakim-says-in-new-lgbt-video/1313637>
66. Sexual orientation change efforts: Senate Bill No. 1172. California Legislative. 2011–2012; https://leginfo.ca.gov/faces/billTextClient.xhtml?bill_id=201120120SB1172
67. Sexual Orientation Change Efforts. Title 45. Subtitle 1. Chapter 1. Article 4.(New). §§1,2 - C.45:1-54 & 45:1-55. New Jersey Legislature, 2013; https://www.njleg.state.nj.us/2012/Bills/AL13/150_.PDF
68. State of New Hampshire House Bill 587-FN, 2018; http://gencourt.state.nh.us/bill_status/billText.aspx?id=160&txtFormat=html&sy=2018
69. State of Washington. Senate Bill 5722. 2018; <http://lawfilesexet.leg.wa.gov/biennium/2017-18/Pdf/Bills/Senate%20Passed%20Legislature/5722.PL.pdf>
70. Taiwan finalizes conversion therapy ban. *Medium*. February 24, 2018; <https://medium.com/shanghaiist/taiwan-finalizes-conversion-therapy-ban-adb417e5ff44>
71. The Yogyakarta Principles. Principles on the application of international human rights law in relation to sexual orientation and gender identity. 2007; http://data.unaids.org/pub/manual/2007/070517_yogyakarta_principles_en.pdf
72. The Yogyakarta Principles plus 10. Additional principles and state obligations on the application of international human rights law in relation to sexual orientation, gender identity, gender expression and sex characteristics to complement the Yogyakarta Principles. 2017; http://yogyakartaprinciples.org/wp-content/uploads/2017/11/A5_yogyakartaWEB-2.pdf
73. World’s Largest Psychiatric Association Condemns Conversion Therapy. National Center for Lesbian Rights. 2016; <http://www.nclrights.org/press-room/press-release/worlds-largest-psychiatric-association-condemns-conversion-therapy/>
74. Youth Mental Health Protection Act. HB0217. Illinois General Assembly. 2015; <http://www.ilga.gov/legislation/billstatus.asp?DocNum=217&GAID=13&GA=99&DocTypeID=HB&LeGID=83875&SessionID=88>

SUMMARY

CONVERSION THERAPY BANS IN NATIONAL LEGISLATIONS AROUND THE GLOBE

Gerbut V., Karabin T., Lazur Y., Mendzhul M., Vashkovich V.

Uzhgorod National University, Ukraine

The article summarizes the data on the number of conversion therapy legal bans aimed at changing sexual orientation and gender identity in countries around the globe; the content and the form of such prohibitions, the scope of their action by territorial criterion and the nature of the prohibition itself are analyzed; the draft laws, which are intended to legalize such bans in the national and territorial regime are studied; the thematic case law

of individual countries is partly examined; countries where conversion therapy is promoted and explicitly authorized by public authorities are considered.

According to the results of the study of more than half a hundred legal documents, the information obtained is distributed and organized into the following categories: national and regional prohibition of conversion therapy, direct and non-direct prohibition of conversion therapy; ban in different parts of the world. The content highlights the characteristics of the existing prohibitions, such as the name of the delict; year of entry into force of the relevant legal act; prohibition of sexual orientation and/or gender identity activities; the circle of persons subjected to the prohibition; the circle of persons protected by the prohibition; peculiarities.

The results of the study showed that there are currently 15 countries in the world (14 United Nations and 1 outside the United Nations) where conversion therapy is prohibited. Among them: 5 countries have direct nationwide bans; 6 countries have non-direct nationwide bans; 3 countries have direct regional bans; 1 country has a non-direct regional ban. Conversion therapy is prohibited in 6 countries in the Americas; 1 Asian country; 4 European countries; 4 Oceania countries.

Keywords: conversion therapy, United Nations, sexual orientation, gender identity, human rights.

РЕЗЮМЕ

ЗАПРЕТ КОНВЕРСИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВАХ СТРАН МИРА

Гербут В.С., Лазур Я.В., Карабин Т.О.,
Менджул М.В., Вашкович В.В.

Ужгородский национальный университет, Украина

В статье систематизированы данные по количеству законодательных запретов конверсионной терапии, направленной на изменение сексуальной ориентации и гендерной идентичности личности в странах мира; проанализировано содержание, форма таких запретов, сфера их действия по территориальному критерию и характеру самого запрета; исследованы проекты законов и других нормативных актов, которыми планируется легализовать подобные запреты на общегосударственном и территориальном уровнях; частично изучается судебная практика отдельных стран, в которых конверсионная терапия признается преступлением; рассмотрены случаи, когда конверсионная терапия пропагандируется и прямо разрешается государственными органами.

По результатам изучения 50 правовых документов, полученная информация распределена и систематизирована по следующим категориям: общегосударственный и региональный запрет конверсионной терапии, прямой и косвенный запреты; запреты в различных частях мира. По содержанию выделены следующие характеристики имеющихся запретов: название правонарушения; год вступления в силу соответствующего правового акта; запрет таких действий в отношении сексуальной ориентации и/или гендерной идентичности; круг лиц, на который распространен запрет; круг лиц, защищаемый запретом; особенности.

Результаты исследования показали, что на сегодняшний день насчитывается 15 стран мира (14 стран-членов Организации Объединенных Наций и 1 за пределами ООН), где конверсионная терапия запрещена. Среди них: 5 стран

имеют прямой общегосударственный запрет; 6 стран - косвенный общегосударственный запрет; 3 страны - прямой региональный запрет; 1 - косвенный региональный запрет. Конверсионная терапия тем или иным образом запрещена в 6 странах Северной и Южной Америки; 1 азиатской стране; 4 странах Европы; 4 странах Океании.

რეზიუმე

კონვერსიული თერაპიის აკრძალვა მსოფლიოს ქვეყნების კანონმდებლობებში

ვ.გერბუტი, ი.ლაზური, ტ.კარაბინი, მ.მენჯული,
ვ.ვაშკოვიჩი

უჯგოროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, იურიდიული ფაკულტეტი, უკრაინა

სტატიაში სისტემატიზებულია მონაცემები მსოფლიოს ქვეყნებში პიროვნების სექსუალური ორიენტაციისა და გენდერული იდენტობის შეცვლაზე მიმართული კონვერსიული თერაპიის საკანონმდებლო აკრძალვების შესახებ; გაანალიზებულია ამგვარი აკრძალვების შინაარსი, ფორმა, მათი მოქმედების სფერო ტერიტორიული კრიტერიუმებისა და თვით აკრძალვის ბუნების მიხედვით; გამოკვლევულია კანონებისა და სხვა ნორმატიული აქტების პროექტები, რომელთა მეშვეობითაც იგეგმება ამგვარი აკრძალვების ლეგალიზაცია საერთო-სახელმწიფოებრივ და ტერიტორიულ დონეზე; ნაწილობრივ შეისწავლება ცალკეული ქვეყნების სასამართლო პრაქტიკა, სადაც კონვერსიული თერაპია აღიარებულია დანაშაულად; განიხილება აგრეთვე ის შემთხვევებიც, როდესაც კონვერსიულ თერაპიას პრობანდას უწევენ და ის ცალსახად ნებადართულია სამთავრობო ორგანოების მიერ.

ორმოცდაათზე მეტი იურიდიული დოკუმენტის შესწავლის შედეგების მიხედვით მიღებული ინფორმაცია გადანაწილდა და სისტემატიზებულია შემდეგი კატეგორიების მიხედვით: კონვერსიული თერაპიის საერთო-სახელმწიფოებრივი და რეგიონული აკრძალვა, კონვერსიული თერაპიის პირდაპირი და ირიბი აკრძალვები; აკრძალვები მსოფლიოს სხვადასხვა ნაწილში. შინაარსის მიხედვით გამოყოფილია არსებული აკრძალვების მახასიათებლები: სამართალდარღვევის სახელწოდება; შესაბამისი სამართლებრივი აქტის ძალაში შესვლის წელი; ამგვარი ქმედებების აკრძალვა სექსუალური ორიენტაციისა და/ან გენდერული იდენტობის მიმართ; იმ პირთა წრე, რომელზეც ვრცელდება აკრძალვა; აკრძალვით დაცული პირთა წრე; თავისებურებანი.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ამჟამად მსოფლიოს 15 ქვეყანაში (გაეროს 14 ქვეყანა და 1 - გაეროს ფარგლებს გარეთ) აკრძალულია კონვერსიული თერაპია. მათ შორის: 5 ქვეყანას აქვს პირდაპირი საერთო-სახელმწიფოებრივი აკრძალვა; 6 ქვეყანას აქვს ირიბი საერთო-სახელმწიფოებრივი აკრძალვა; 3 ქვეყანას - პირდაპირი რეგიონული აკრძალვა; 1 - ირიბი რეგიონული აკრძალვა. კონვერსიული თერაპია ამა თუ იმ გზით აკრძალულია ჩრდილოეთი და სამხრეთი ამერიკის 6 ქვეყანაში; აზიის 1 ქვეყანაში; ევროპის 4 ქვეყანაში; ოკეანის 4 ქვეყანაში.