

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 3 (312) March 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 3 (312) 2021

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,
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 Гогебашвили,
Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания, Тамар 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; 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, Tamar Doliashvili, Ketevan Ebralidze,
Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze,
Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze,
Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, 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.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

Крылов А.Ю., Хоробрых Т.В., Петровская А.А., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р., Мансурова Г.Т. КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ В УСЛОВИЯХ COVID-19 СТАЦИОНАРА	7
Семиков В.И., Александров Ю.К., Шулутко А.М., Мансурова Г.Т., Гогохия Т.Р., Горбачева А.В. НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	14
Bugridze Z., Parfentiev R., Chetverikov S., Giuashvili Sh., Kiladze M. REDO LAPAROSCOPIC ANTIREFLUX SURGERY IN PATIENTS WITH HIATAL HERNIA	23
Kozlovska I., Iftodiy A., Kulachek Ya., Grebeniuk V., Moskaliuk O. IMPROVEMENT OF TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME	27
Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Пшизапекова Л.А., Некрасова Т.П., Гогохия Т.Р. АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КИСТОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	31
Stakhovskiy O., Tymoshenko A., Voilenko O., Kononenko O., Stakhovsky E. ILEOSIGMOID POUCH AS A URINARY DIVERSION APPROACH FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER	36
Maiborodina D., Antonenko M., Komisarenko Y., Stolyar V. ADIPOCYTOKINES LEPTIN AND ADIPONECTIN AS PREDICTORS OF GENERALIZED PERIODONTITIS ASSOCIATED WITH OBESITY	42
Иващук Ю.В. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ	46
Taizhanova D., Kalimbetova A., Toleuova A., Bodaubay R., Turmukhambetova A. CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS DEVELOPMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION	52
Нрын К., Sydorenko A., Vlasova O., Kolot E., Martynenko Y. CLINICAL, PHARMACOTHERAPEUTIC AND BIORHYTHMOLOGICAL PECULIARITIES OF DEPRESSIVE DISORDERS, COMORBID WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY	57
Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л., Альянова Т.С., Свиницкий И.А. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ И ПРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ – ПОСТПРАНДИАЛЬНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	61
Sirchak Ye., Derbak M., Stan M., Petrichko O. INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON THE CHOLECYSTOKININ LEVELS IN PATIENTS WITH GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	67
Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts., Tsiskarishvili N.I. SOME FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF LICHEN PLANUS IN THE ORAL MUCOSA. A CLINICAL CASE OF GRINSHPAN-POTEKAEV SYNDROME	71
Mitskevich N., Tsertsvadze T., Maisuradze N., Datuashvili M., Khaled Z., Kobalia G., Mekokishvili L. CORRELATION OF CD4+T LYMPHOCYTES ACTIVATION WITH INTERLEUKIN IL-9, IL-17, IL-22 PROFILES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS	75
Shevchenko N., Tsiura O., Shlieienkova H., Panko N., Kvaratskheliya T. COMORBIDITY OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH OTHER CHRONIC PATHOLOGY IN CHILDREN	78
Чолокава Н.Н., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДЕЙСТВИИ КАЛЬЦИФЕРОЛОВ НА ДЕТСКИЙ ОРГАНИЗМ (ОБЗОР).....	82

Bakhtadze S., Geladze N., Khachapuridze N. INFLAMMATION IN CHILDHOOD EPILEPSY SYNDROMES.....	88
Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. DISTRIBUTION OF STEM CELLS IN DIFFERENT THYROID LESIONS IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE, MENOPAUSAL AND POST-MENOPAUSAL AGE.....	92
Bukia N., Butskhrikidze M., Machavariani L., Svanidze M., Jojua N. NORMALIZING EFFECT OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION ON BLOOD QUANTITATIVE INDICES IN DEPRESSED RATS ON THE BACKGROUND OF OXYTOCIN.....	100
Grabchak S., Bedenyuk A., Gnatyuk M., Futujma Yu. MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE VASCULAR BED OF DUODENUM IN ANIMALS WITH OBSTRUCTIVE CHOLESTASIS.....	105
Nuradilova D., Kaliyeva L., Vaitkiene D., Kalimoldayeva S., Issenova S. UROGENITAL MIXED INFECTIONS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN WITH PELVIC INFLAMMATORY DISEASE	114
Kiknadze T., Tevdorashvili G., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G. HISTOPATHOLOGICAL, PROLIFERATIVE, APOPTOTIC AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF VARIOUS TYPES OF LEIOMYOMAS.....	119
Papiashvili N., Gongadze N., Bakuridze A., Bakuridze K. ANTIHYPERTENSIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF EPOXYEICOSATRIENOIC ACID ANALOGS AND SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE INHIBITORS (REVIEW).....	125
Ebralidze L., Tsertsvadze Al., Berashvili D., Bakuridze A. FORMULATION THERMORESPONSIVE NANOCOMPOSITE HYDROGEL WITH EMBEDDED PLGA NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC AGENT	133
Uyzbayeva I., Akpolatova G., Tarzhanova D., Mukanov K. HEPATOPROTECTIVE EFFICIENCY OF G10 SUBSTANCE FROM ZHUZGUN PLANT IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS	138
Moshiashvili G., Mchedlidze K., Aneli J., Pichette A., Mshvildadze V. COUMARINS FROM <i>DAPHNE AXILLIFLORA</i> (KEISSEL.) POBED. AND THE ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF ITS LEAVES AND STEMS	145
Явич П.А., Чурадзе Л.И., Кахетелидзе М.Б. РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНЫХ, МИНЕРАЛЬНЫХ И ЖИВОТНЫХ РЕСУРСОВ ГРУЗИИ.....	150
Устименко В.А., Сошников А.А., Токарская А.С., Макаренко А.Ю., Нестеренко Е.А. ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКУПКИ: АНАЛИЗ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПОЛИТИКИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19	157
Deshko L., Vasylichenko O., Sherbak I., Galai V., Medvid A. UKRAINE'S INTERNATIONAL LIABILITIES ON INITIATION OF MEASURES FOR PUBLIC HEALTH PROTECTION AND THE ROLE OF LOCAL AUTHORITIES IN IMPLEMENTATION OF HEALTH CARE POLICY	163
Адамян Г.К. ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ.....	168
Кулик А.Г., Лубенец И.Г., Кулакова Н.В., Зеленьяк П.А., Лесниченко Л.В. ПЕДОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА СЕКСУАЛЬНОГО НАСИЛИЯ НАД ДЕТЬМИ: МЕДИКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ	172
Алания М.Д., Сутиашвили М.Г., Схиртладзе А.В., Гегია М.З. ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СТЕБЛЕЙ <i>ASTRAGALUS FALCATUS</i> Lam., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ.....	180

НАУКА

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ В УСЛОВИЯХ COVID-19 СТАЦИОНАРА

Крылов А.Ю., Хоробрых Т.В., Петровская А.А., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р., Мансурова Г.Т.

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РФ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) характеризуется высокой контагиозностью и развитием у трети больных средних и тяжелых форм с 4% летальностью, обусловленных вирусной пневмонией с дыхательной недостаточностью, требующих госпитализации в специализированный стационар [1,2]. Клиническая картина таких пациентов характеризуется гиперкоагуляционным синдромом, активацией разнонаправленных протеаз, кинин-калликреиновой системы, про- и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь, провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 и интерлейкина-6, что приводит к развитию «цитокинового шторма» и, как следствие, тяжелым и необратимым последствиям [3].

Особое внимание исследователи обращают на изменения микроциркуляции как в легких, так и других органах на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, что вызвано непосредственным воздействием коронавируса на эндотелий мелких сосудов даже на ранних этапах болезни и приводит к развитию множественных микротромбов с нарушением микроциркуляции в легких и гиперкоагуляционным повреждением паренхиматозных органов, являясь основным фактором танатогеनेза у пациентов с SARS-CoV-2. Развивающаяся с ранних стадий заболевания коагулопатия позволяет считать COVID-19 протромботическим состоянием, требующим активной антикоагулянтной терапии (АКТ) [4]. По мнению ведущих российских экспертов, COVID-инфекция приводит к генерализованной эндотелиопатии, стимулирующей развитие гиперкоагуляционного синдрома. Появление на фоне коронавируса системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра может модифицировать системный ДВС-синдром, проявляющийся как множественными тромбозами, так и различными геморагиями в виде кровоизлияний в тканях и диapedеза эритроцитов, который является основной причиной нарушения микроциркуляции [5].

У части пациентов с COVID-инфекцией выявляют различную сопутствующую патологию. Особую сложность при лечении представляют больные с различными вариантами декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей (клинический класс С6). Лечение таких пациентов должно быть комплексным: для предотвращения развития «цитокинового шторма» целесообразно применение различных иммуносупрессоров, при гиперкоагуляционном синдроме назначают антикоагулянты, перспективным оказывается использование ингибиторов протеаз, обладающих широким спектром протеазолитической активности [6], а также патогенетическое лечение трофических нарушений нижних конечностей. Воздействие на раневую поверхность успешно зарекомендовавших себя на практике инновационных клинических методик (NO-терапия, лечение длительно незаживающих трофических язв аутоплазмой и тромбоцитарными концентратами) позволяет значительно ускорить регенераторные

процессы в области трофических нарушений кожи нижних конечностей и ускорить медико-социальную реабилитацию пациентов [7,8].

Ранее проведенными исследованиями установлена клиническая эффективность воздействия экзогенного оксида азота (II) на раневой процесс, которая способствовала разработке метода лечения раневой патологии, получившего название экзогенной NO-терапии или плазмодинамической санации NO [7]. Установлено, что под влиянием экзогенного оксида азота (II) значительно ускоряются регенераторные процессы в очаге хирургической инфекции. Выявлены конкретные механизмы положительного действия молекул NO на раневой процесс: таргетное бактерицидное и бактериостатическое действие; усиление фагоцитоза бактерий и некротического детрита активированными макро- и микрофагами, улучшение сосудистой трофики, непосредственная ингибция свободных радикалов; стимуляция секреции противовоспалительных цитокинов макрофагами, усиливающих, в свою очередь, рост фибробластов и капилляров. Образующаяся под влиянием эндотелиальной NO-синтазы окись азота вызывает отчетливое расслабление гладких мышц сосудов, следствием чего является вазодилатация, увеличение кровотока, снижение периферического сопротивления и системного артериального давления [8].

Наиболее оправданным и перспективным в лечении длительно незаживающих язв является применение методов регенеративной медицины, в том числе основанных на использовании аутологичных тромбоцитарных концентратов (ТК), содержащих факторы роста в естественных биологических концентрациях. Методика включает введение пациенту обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и регионарное введение лимфостимулирующих препаратов в оптимальных дозах эффективным курсом лечения, при этом аутоплазму вводят сульцезерно для более быстрого наступления некролиза, появления грануляционной ткани в язвах, ускорения репарации и эпителизации трофической язвы [9-11].

Цель исследования – оценка эффективности комплексного лечения декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности с использованием инновационных методик и ингибиторов протеолиза с широким спектром активности у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) в условиях COVID-стационара.

Материал и методы. Исследование выполнено в хирургическом отделении COVID-стационара на базе УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). За период с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. проведено комплексное лечение 32 больных с подтвержденным SARS-CoV-2 (COVID-19) и наличием венозных трофических язв (ВТЯ) на нижних конечностях. Возраст пациентов варьировал в пределах от 54 до 72 лет. Средний возраст составил 64,4±7,6 лет. В исследовании участвовали 19 (59,4%) женщин и 13 (40,6%) мужчин. Сроки пребывания больных в стационаре составили от 14 до 26 дней (в среднем, 15,4±5,6 дней).

Длительность существования ВТЯ у пациентов составила от 1 года до 15 лет, площадь язвенного дефекта - от 4 до 26 см², в среднем - 18,3±5,7 см². Наличие коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 подтверждали положительными результатами мазков (ПЦР) у 11 (34,4%) больных и компьютерной томографией (КТ) легких у всех больных, где имелись характерные признаки SARS-CoV-2 пневмонии, типичной клинической картины и эпидемиологического анамнеза. У всех участвующих в исследовании пациентов диагностировали поражение легких не более 25-50%, что соответствовало КТ-2 (зоны уплотнения по типу “матового стекла” с поражением паренхимы легких). Пациентов с большим объемом поражения легких, дыхательной недостаточностью и сатурацией крови (SpO₂) ниже 95% в исследовании не включали.

В данном исследовании выделение контрольных групп больных и их статистический анализ не проводили в связи с недостаточным количеством пациентов.

Характеристика участвующих в исследовании больных представлена в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, среди участвующих в исследовании мужчин и женщин статистически достоверной разницы по размерам ВТЯ и объему поражения легких коронавирусной инфекцией не выявлено.

Все пациенты с COVID-19 имели сопутствующие заболевания, у 24 из них имелись два и более сопутствующих заболевания. Распределение по частоте встречаемости сопутствующей (коморбидной) патологии в группе больных представлено в таблице 2.

Приведенные данные таблицы 2 показывают существенное превалирование среди сопутствующих заболеваний у исследуемых пациентов сердечно-сосудистой патологии.

Венозную этиологию трофических язв подтверждали клинически и инструментально при помощи ультразвукового ангиосканирования (УЗАС). Пациентов с клинически значимой ишемией нижних конечностей (наличием гемодинамически значимых стенозов при УЗАС) на фоне

атеросклероза или диабетической ангиопатии в исследовании не включали.

Для ускорения очищения и эпителизации венозных трофических язв наряду с общеизвестными средствами (антисептики, протеолитические ферменты, стафилококковые бактериофаги, мазевые повязки, компрессионное лечение, флеботоники) применяли инновационные (обработка поверхности трофической язвы воздушно плазменным потоком NO при помощи аппарата СКС ВПП/NO-01 «Плазон», Россия и инъекции в трофическую язву аутоплазмы).

Лабораторное исследование системы гемостаза включало определение D-димера, концентрации фибриногена, ферритина, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), количество тромбоцитов, креатинфосфокиназы (КФК), креатинина, амилазы, маркеров цитолиза (активности аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ)).

Среди биохимических признаков особенно выделяли лактатдегидрогеназу (ЛДГ), как признак деструкции легочной ткани, С-реактивный белок (СРБ), и уровень лимфопении, как факторы неблагоприятного прогноза по данным мультицентровых наблюдений [12].

Оценка клинико-диагностических факторов предполагала анализ уровня дыхательной недостаточности – сатурации (SpO₂), температуры тела, динамики поражения паренхимы легких по результатам компьютерной томографии (КТ).

В течение 5-7 дней всем больным был проведен полный комплекс медикаментозной терапии в соответствии с приказом Минздрава РФ: Гидроксихлорохин+азитромицин или меклоксин+азитромицин или Лопинавир/ритонавир+рекомбинантный интерферон бета-1b [13]. В качестве антикоагулянтов использовали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Широко применяли неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) и лечебную прон-позицию. Для улучшения микроциркуляции и предотвращения развития «цитокинового шторма» использовали ингибиторы протеолиза с широким спектром активности. В

Таблица 1. Разделение больных по полу, размерам трофических язв и площади поражения легких на фоне SARS-CoV-2 (n=32)

	Площадь трофических язв		Степень поражения легких по данным КТ	
	от 4 до 12 см ²	от 13 до 26 см ²	до 25%	от 25 до 50%
Мужчины (n=13)	8 (25,0%)	5 (15,6%)	6 (18,8%)	7 (21,8%)
Женщины (n=19)	11 (34,4%)	8 (25,0%)	9 (28,1%)	10 (31,3%)
Всего	19 (59,4%)	13 (40,6%)	15 (46,9%)	17 (53,1%)
ИТОГО	32 (100%)		32 (100%)	

Таблица 2. Частота встречаемости коморбидной патологии в исследуемой группе больных (n=32)

Сопутствующие заболевания	Количество больных
Гипертоническая болезнь	26 (81,3%)
Атеросклероз коронарных, церебральных артерий	14 (43,7%)
Ишемическая болезнь сердца (стенокардия напряжения II-III ФК)	17 (53,1%)
Мерцательная аритмия и фибрилляция предсердий	3 (9,3%)
Сахарный диабет 2 типа	12 (37,5%)
Ожирение	15 (46,9%)
Бронхиальная астма	4 (12,5%)
Хронический бронхит и эмфизема легких	3 (9,3%)

качестве такого ингибитора протеаз, улучшающего микроциркуляцию и обладающего вицицидными свойствами выбран аprotинин (Гордокс™), который вводили однократно в первые сутки, внутривенно, капельно по 500 тыс. единиц на 200 мл физиологического раствора и по 1 млн. единиц в течение последующих 3-5 суток.

Для воздушно-плазменной обработки язвенного дефекта кожи нижней конечности в режиме NO-терапии применяли штатный плазмотрон, имеющий выходной канал длиной 60 мм с диаметром 1.8 мм. При его работе формируется слабо светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 700-800°C и малым газодинамическим напором. Облучение расфокусированной воздушно-плазменной струей проводили ежедневно, из расчета 8-10 секунд на фокусное поле площадью 1 см². Примерное расстояние от сопла до обрабатываемой поверхности 7-9 см, продолжительность процедуры составляла 5,3±1,2 мин. Мощность ионизированной струи не превышала 25-30% от максимальной. Воздействовали многократно (минимально 10 сеансов) с расстояния, исключающего термическое повреждение тканей.

Для оценки уровня транскутанного напряжения кислорода (ТсрО₂) в зоне трофических изменений кожи нижних конечностей использовали монитор ТСМ 400 («Radiometr», Дания), снабженный согревающими электродами (t⁰ до 43°C). Исследование ТсрО₂ проводили до начала лечения, на 3, 5 и 7 суток, спустя 8-10 минут после сеанса NO-терапии. Местом выбора для установки датчика была зона в 2-3 см от язвенного дефекта кожи. После размещения датчика на коже выжидали 15 минут для стабилизации уровня ТсрО₂. Процесс нагревания кожи до 43°C индуцировал локальную вазодилатацию, это увеличивало проницаемость кожи для кислорода, что, в свою очередь, позволяло его количественную оценку непосредственно на поверхности кожи.

Применение инъекций аутоплазмы в рамках комбинированного лечения ВТЯ начинали после очищения их от некрозов, фибринозно-гнойного налета. Обогащенную тромбоцитарную плазму получали следующим образом: проводили забор 5 мл венозной крови из кубитальной вены пациента с последующим центрифугированием венозной крови с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 6:1.

Отделенную от форменных элементов крови плазму далее собирали шприцем и проводили внутривенные инъекции по краю и субульцерозно в дно трофической язвы, предварительно обработав ВТЯ NO – содержащим газовым потоком (рис. 1а, б, в).

Число инъекций биологического материала за один сеанс аутоплазмотерапии не превышало трех. После данной процедуры поверхность ВТЯ закрывали с помощью коллагенсодержащего раневого покрытия (комбутек или метурокол). Инъекции аутоплазмы повторяли спустя 1-2 дня. Всего каждому пациенту выполнили 4-6 инъекций.

Результаты местного лечения ВТЯ оценивали визуально по морфологическим изменениям дна язвы и ее размерам, а также при помощи определения уровня транскутанного напряжения кислорода. Для оценки показателей качества жизни пациентов применяли специфичный для пациентов с ХВН опросник «Chronic Venous Insufficiency Questionnaire» (CIVIQ-20).

Результаты и обсуждение. Все участвующие в исследовании пациенты при наличии декомпенсированных форм ХВН имели один или одновременно несколько факторов неблагоприятного прогноза течения COVID-19. Основными клиническими проявлениями считали увеличение температуры тела выше 37,5°C, степень выраженности изменений вирусной пневмонии и характера поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии.

На фоне проводимого комплексного лечения, с дополнением в течение 3-5 дней внутривенных инфузий аprotинина (Гордокс™), у всех больных отмечена положительная динамика клинической картины: купирование гипертермии произошло на 2-3 сутки у 10 (31,3%) больных, увеличение или стабилизация значений SpO₂ от 95% и выше на 3 сутки применения препарата было отмечено у 15 больных (46,8%). В целом по уровню SpO₂, прогрессирование дыхательной недостаточности было остановлено у всех больных. Поддержка респираторных функций проводилась при помощи неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) у 38% больных, ни один больной не переведен на ИВЛ. Изначально пограничный уровень SpO₂ после применения аprotинина (Гордокс™) имел отчетливую тенденцию к росту, быстрее достигался нормальный уровень SpO₂.



Рис. 1. а) ТЯ до лечения; б) процесс введения аутоплазмы; в) состояние ТЯ спустя неделю после введения аутоплазмы

На фоне применения апротинина (Гордокс™) отмечено достоверное снижение показателей СРБ на 1 сутки в 3,8 раза у 6 (18,8%) больных, на 2-3 сутки - в 2,7 раза у 10 (31,3%). Снижение уровня СРБ устойчивое, без дополнительных колебаний и вторичных всплесков, обычно связанных с вторичной активацией бактериальной микрофлоры. К 12 суткам отметили снижение уровня СРБ у всех больных (рис. 2).

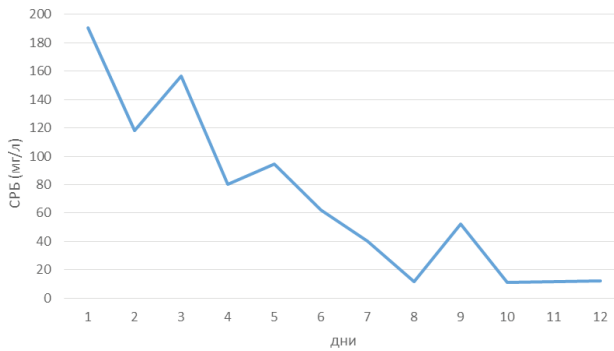


Рис. 2. Динамика среднего уровня С-реактивного белка на фоне лечения

Высокие уровни ЛДГ - значимый маркер повреждения клеток, в том числе легочной паренхимы. Двукратное увеличение ЛДГ зарегистрировано у 9 (28,1%) больных. После введения апротинина (Гордокс™) изначально высокие уровни ЛДГ имели устойчивую тенденцию к снижению у всех больных и достигли приемлемых показателей к 10-м суткам лечения.

Известно, что лимфопения отмечается у всех больных COVID-19 [16,17]. Травмированный альвеолярный эпителий может вызывать инфильтрацию лимфоцитов, приводя к системной лимфопении. По данным Bottcher-Griebertshauser E. et al. [17], исследования биопсийного материала доказали существенное снижение количества периферических Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, при их одновременном гиперактивном статусе. Заболевание сопровождалось лимфопенией у всех больных. После введения апротинина (Гордокс™) лимфопения корректировалась быстрее у 10 (31,3%) больных и достигла нормальных показателей у всех больных к 12 суткам лечения в стационаре.

На 2-3 сутки после введения апротинина (Гордокс™) на фоне положительной клинической картины с уменьшением гипертермии и увеличением сатурации, отметили достоверное трехкратное увеличение значений D-димера у 15 (46,9%) больных, что объясняется активацией тромболизиса под действием препарата. В последующем в течение 2-3 суток уровень D-димера быстро снижался до нормальных значений у всех больных (рис. 3).

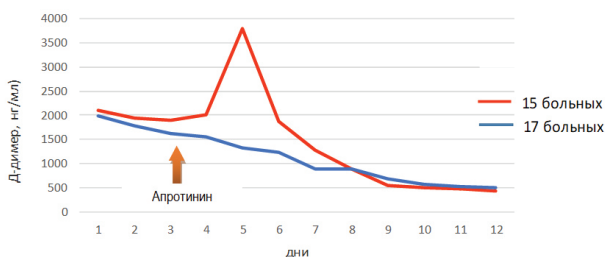


Рис. 3. Уровень D-димера за 3 дня до и после введения апротинина (Гордокс™) у исследуемых больных (n=32)

В биохимическом анализе крови на фоне введения апротинина (Гордокс™) отмечено достоверное снижение уровня амилазы и уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) у всех пациентов.

На фоне инъекций аутоплазмы в ВТЯ с одновременной воздушно-плазменной обработкой уже на 5,0±1,5 сутки у 25 (78,1%) больных выявлены признаки ускоренного некролизиса ВТЯ; отмечено значительное уменьшение раневой экссудации и явлений периульцерозного воспаления. Уже после второй процедуры у всех больных интенсивность болевых ощущений по шкале ВАШ снизилась и составила в среднем 4,9±0,6 баллов (исходно 6,4±0,5 при p<0,05). К 7-8 суткам комплексного лечения все пациенты отметили снижение болевых ощущений до уровня 3,7±0,4, и почти полное исчезновение болей в области ВТЯ отмечали лишь к 10-12 суткам.

Ежедневная воздушно-плазменная обработка ВТЯ в режиме стимуляции к 6-7 сутками у 23 (71,9%) больных уменьшала отделяемое из кожной раны до скудного (менее 10-15 мл/сутки), которое носило серозный характер. В дальнейшем выявлено формирование на поверхности ВТЯ новых регенераторных локусов в виде контактно кровоточащих сочных грануляций. Их число с каждым днем прогрессивно нарастало. У большинства (29-90,6%) больных к концу второй недели комплексного лечения выявлена довольно выраженная раневая контракция и полное разрешение параульцерозного воспаления.

Проведенное исследование уровня транскутанного напряжения кислорода (ТсрO₂) у края трофической язвы до начала лечения выявило умеренное его снижение до 64,2±2,8 мм рт.ст., обусловленное местной сосудистой гипоксией в зоне язвенного дефекта. На 4-5 сутки NO-терапии динамика уровня ТсрO₂ на фоне приема апротинина (Гордокс™) у 19 (59,4%) больных показала достоверное его увеличение до 74,6±2,3 мм рт.ст. в сравнении с исходным. На 8-е сутки регулярной NO-терапии отмечалось повышение уровня транскутанного напряжения кислорода в исследуемой группе больных до 86,2±2,2 мм рт.ст.

Проведенное исследование ТсрO₂ периульцерозной зоны до начала лечения выявило умеренное его снижение до 64,2±2,8мм рт.ст., обусловленное локальной гипоксией в зоне язвенного дефекта. На 4-5 сутки NO-терапии отмечена позитивная динамика ТсрO₂, особенно на фоне приема апротинина (Гордокс™) - у 19 (59,4%) больных отметили достоверное увеличение данного показателя до 74,6±2,3 мм рт.ст. в сравнении с исходным (p<0,05). На 10 сутки аутоплазмотерапии и регулярной NO-терапии и отметили повышение уровня транскутанного напряжения кислорода в исследуемой группе больных до 86,2±2,2 мм рт.ст. (p<0,05).

К 14-16 суткам на фоне улучшения общего состояния, уменьшения дыхательной недостаточности и стабильно высокой сатурации крови у 29 (90,6%) больных отмечали уменьшение площади ВТЯ в 1,5 раза, активную грануляцию и краевую эпителизацию язвенного дефекта. У 14 (43,8%) больных на фоне комплексного лечения констатировали полную эпителизацию язвенного дефекта ВТЯ к концу третьей недели. Выявить зависимость динамики заживления ВТЯ от длительности их существования не удалось.

В группе исследуемых больных летальных исходов не отмечено. По данным опросника CIVIQ-20, у всех 32 больных отмечена положительная динамика качества жизни

на фоне уменьшения симптомов основного заболевания - COVID-19, снижения болевых ощущений в области ВТЯ и положительное психо-эмоциональное состояние.

Данное клиническое исследование посвящено оценке эффективности комплексного лечения с использованием ингибиторов протеолиза с широким спектром активности у пациентов с COVID-19 инфекцией и применением комплекса инновационных методик при лечении сопутствующих венозных трофических язв.

Начальным этапом заражения COVID-19 является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени легочной ткани на поверхности альвеолоцитов, имеющих рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [14].

Для проникновения вируса в клетки необходимы также сериновые протеазы, такие как TMPSSR2 (трансмембранная сериновая протеаза), расщепляющие белок и иницирующие процесс фузии [15].

Активация SARS-CoV-2 в клетках идентична вирусу гриппа H1N1. Эпидемические вирусы человека H1-N3 с моноаргининовым сайтом, а также «свиной» пандемический вирус H1N1 и «птичий» вирус субтипа H7N9 активируются в респираторном тракте человека трипсино-подобными протеазами, такими как трипсино-подобная протеаза респираторного тракта человека (НАТ), эпителиазин (трансмембранная протеаза TMPRSS2), трансмембранная протеаза TMPRSS4 и матриптаза [16,17]. Та же самая трансмембранная протеаза TMPRSS2 является протеазой «проникновения» SARS-CoV-2 в клетки.

Применение апротинина (Гордокс™) считали патогенетическим. Ингибируя трансмембранную протеазу TMPRSS2, расщепляющую белок и иницирующую процесс проникновения вируса гриппа в клетки-мишени, эффективно подавляет протеолиз, таким образом препятствуя проникновению вируса в клетки-мишени – оказывает вицицидное действие. Являясь ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, данный препарат обладает также антифибринолитическими свойствами. Образуются обратимые стехиометрические комплексы - ингибиторы ферментов, апротинин ингибирует высвобождение воспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (GPIb, GPIIb, GPIIIa) тромбоцитами и препятствует экспрессии противовоспалительных адгезивных гликопротеинов GPIIb гранулоцитами.

Результаты продемонстрировали целесообразность использования апротинина (Гордокс™) для предотвращения прогрессирования осложненной COVID-19, в том числе снижения проявлений системного воспаления. Препарат оказался безопасным для использования - аллергических реакций на введение препарата и клинически значимых побочных явлений не наблюдали.

На фоне заражения коронавирусной инфекцией у части больных присутствуют длительно существующие трофические язвы венозной этиологии, ухудшающие общий фон заболевания и нуждающиеся в параллельном лечении. Попавшие в COVID-стационар больные часто получают лечение только по поводу вирусной пневмонии, как бы забыв об имеющейся сопутствующей ей патологии, что не может не отразиться негативно на конечных результатах лечения.

Мы вправе предполагать, что трофические изменения на коже нижних конечностей являются следствием возникающих на фоне COVID-инфекции и вызванного ей воспаления, последовательно протекающих патологических про-

цессов, ухудшающих периферическую микроциркуляцию. Появляющаяся на фоне коронавирусной инфекции повышенная выработка цитокинов, свободных радикалов приводит к аутоиммунному воспалению эндотелия различных сосудов и, как следствие, к микротромбозам и нарушениям трофики. Наряду с адекватными дозами антикоагулянтов, в комплексном лечении пациентов важно назначение препаратов, способствующих ингибированию воспаления и стабилизирующих гомеостаз.

Дополнительные физико-химические технологии обеспечивают качественное ускорение некролиза и регенерации при осложненном раневом процессе, в частности у лиц с ВТЯ. В условиях COVID-ассоциированной пневмонии, когда нет возможности выполнить таким пациентам радикальную хирургическую коррекцию венозного кровотока - комбинированную флебэктомию или эндовазальную стволую термоабляцию, комплексная «аппаратно-инструментальная» оптимизация местного лечения ВТЯ, на наш взгляд, вполне оправдана и эффективна.

Локальное инъекционное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зоне трофических нарушений нижних конечностей положительно стимулирует процессы регенерации и эпителизации язвенных дефектов. По данным литературы, однократное центрифугирование венозной крови приводит к формированию обогащенного тромбоцитами фибринового матрикса, структура которого представлена густой сетью фибриновых нитей с включением гетерогенного по составу клеточного компонента, состоящего из тромбоцитов, гранулярных лейкоцитов и единичных эритроцитов [10,11,18].

Клинический эффект обогащенной тромбоцитами фибринового матрикса определяет различное функциональное состояние тромбоцитов и гранулярных лейкоцитов. Технология однократного центрифугирования венозной крови с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия позволяет получить обогащенную тромбоцитами плазму из образцов венозной крови с содержанием в ней тромбоцитов в пределах значений физиологической нормы для взрослых, независимо от изначального количества тромбоцитов, уровня тромбоцитарных индексов. Основу биологических эффектов обогащенной тромбоцитами плазмы с активацией пролиферации фибробластов, стимулированием синтеза коллагена и противовоспалительным действием определяет увеличение в сравнении с плазмой крови концентрации тромбоцитарного фактора роста ВВ и интерлейкина 10 [18]. Аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма ускоряет наступление фазы регенерации, активирует пролиферацию клеток фибропластического дифферона и продукцию компонентов внеклеточного матрикса, вызывая повышение функциональной активности фибробластов кожи.

Апротинин (Гордокс™) подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, в результате чего понижает фибринолитическую активность крови. Апротинин модулирует системную воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина, путем ингибирования многочисленных медиаторов (в т.ч. калликреин, плазмин, трипсин). В конечном итоге это приводит к улучшению микроциркуляции не только в легочной ткани, но и на периферии, что оказалось крайне значимым для лечения больных с периферическими гемодинамическими нарушениями. Комплексная терапия трофических нарушений нижних конечностей на фоне коронавирусной инфекции способствовала скорейшей реабилитации пациентов.

Заключение. Таким образом, многокомпонентная терапия декомпенсированных форм ХВН нижних конечностей в условиях COVID-стационара пациентам со средней тяжестью течения коронавирусной инфекции возможна и осуществима. Включение аprotинина (Гордокс™) в лечебную программу позволяет на системном уровне успешней корректировать микроциркуляторные нарушения, патологические сдвиги коагуляционного потенциала, что приводит к быстрому купированию симптомов интоксикации и нормализации общего состояния, препятствует прогрессированию поражения легочной ткани и паренхиматозных органов.

Комплексный подход при лечении ВТЯ с использованием воздушно-плазменной технологии и аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы, позволяет получить явно положительную динамику заживления язвенных дефектов у подавляющего большинства больных коронавирусной пневмонией – 29 из 32 (90,6%), а у почти половины выборки – 14 (43,8%) - полностью эпителизировать язвенный дефект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87.
2. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov;17(11).
3. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.
4. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Акопян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г. и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4–21. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n1338.
5. Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких. Коллектив авторов, под ред. проф. Воробьева П.А. и проф. Елыкомова В.А. Московское городское общество терапевтов, Версия 1.1., М.: 2020; 30.
6. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirusspike protein. *J Clin Pathol* 2020 May 6. pii: jclinpath-2020-206658. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658
7. Шехтер А.Б., Грачев С.В., Милованова З.П., Руденко Т.Г., Гаврильчак А.В., Перов Ю.Л. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы.// Сб. мат. науч.-практ. конф.: NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения оксида азота в медицине.-М, 2001.-С.27-34.
8. Garthwaite J.B. The physiological role of NO in the central and peripheral nervous system. In: "Nitric Oxide", Ed. Balligund J.L. Springer.-Berlin.-2000.-P.259-276.
9. Богдан, В.Г., Толстов Д.А., Зафранская М.М. Оценка стимулирующего влияния обогащенной тромбоцитами плазмы в экспериментальной модели культур фибробластов пациентов с трофическими язвами венозной этиологии больших размеров // Медицинские новости. - 2014. - №9. - С.87-89.
10. Толстов Д.А., Богдан В.Г. Стимуляция репаративных процессов в комплексном лечении трофических язв венозной этиологии // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 34–38.
11. Богдан В.Г., Толстов Д.А. Проспективное рандомизированное клиническое исследование эффективности применения аутологичных тромбоцитарных концентратов для стимуляции регенерации трофических язв венозной этиологии // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 344–350.
12. Li Yan, Hai-Tao Zhang. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Machine Intelligence* 2020; 5(2): 283–288.
13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) Минздрав РФ Версия 8 (03.06.2020).
14. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirusspike protein. *J Clin Pathol* 2020 May 6. pii: jclinpath-2020-206658. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658.
15. Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Marcel A. Müller, Christian Drosten, Stefan Pöhlmann. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. 2020, *Cell* 181, 271–280.
16. Zhirnov O. P., Klenk H. D., Wright P. F. Aprotinin and similar protease inhibitors as drugs against influenza // *Antiviral Res*. 2011. 92 (1): 27–36.
17. Bottcher-Friebertshauser E., Klenk H. D., Garten W. Activation of influenza viruses by proteases from host cells and bacteria in the human airway epithelium // *Pathog Dis*. 2013, Jun 12. doi: 10.1111/2049–632 X.12053. PubMed PMID: 23821437.
18. Богдан В.Г., Толстов Д.А., Зафранская М.М., Студеникина Т.М., Мельников И.А., Новаковская С.А. Тромбоцитарные концентраты: особенности биологических характеристик и структуры // Военная медицина. – 2015. – № 2. – С. 17–20.

SUMMARY

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH VENOUS TROPHIC ULCER IN THE CONDITIONS OF COVID-19 HOSPITAL

Krylov A., Khorobrykh T., Petrovskaya A., Gandybina E., Gogokhia T., Mansurova G.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation

The aim of the study was to study the effectiveness of complex treatment of decompensated chronic venous insufficiency (CVI) using innovative techniques and proteolysis inhibitors with a wide spectrum of activity in patients with SARS-CoV-2 (COVID-19) in COVID hospital.

This study was performed in the surgical department of COVID hospital on the basis of the Clinical Hospital No. 4 of the

First Moscow State Medical University named I.M. Sechenov (Sechenov University). During the period from April 2020 to February 2021, 32 patients with confirmed SARS-CoV-2 (COVID-19) and the presence of venous trophic ulcers (VTU) of the lower extremities were treated. All patients underwent complex therapy for viral pneumonia in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation. The protease inhibitor Aprotinin (Gordox™) was used to improve microcirculation and prevent the development of a “cytokine storm”. To accelerate the cleansing and epithelialization of venous trophic ulcers, the surface of the trophic ulcer was treated with an air plasma flow of NO and injections into the trophic ulcer of autoplasm.

Against the background of complex treatment, all patients showed positive dynamics of the clinical picture: relief of hyperthermia, increase or stabilization of SpO₂ values from 95% and above, significant decrease in CRP, LDH, D-dimer indices, increase in the number of lymphocytes, decrease in the VTU area by 1.5 times, active granulation and marginal epithelialization of the ulcer. In 14 patients (43.8%), complete epithelialization of the VTU defect was noted by the end of the third week. According to the CIVIQ-20 questionnaire, all 32 patients participating in the study showed positive dynamics. There were no lethal outcomes.

Multicomponent therapy of decompensated forms of CVI of the lower extremities in the COVID hospital in patients with moderate severity of coronavirus infection with the use of proteolysis inhibitors leads to a rapid relief of symptoms of intoxication, prevents the progression of lung tissue and parenchymal organ damage and contributes to the positive dynamics of healing of ulcerative defects in the vast majority of patients.

Keywords: coronavirus infection, venous trophic ulcers, proteolysis inhibitors, complex therapy of CVI.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ В УСЛОВИЯХ COVID-19 СТАЦИОНАРА

Крылов А.Ю., Хоробрых Т.В., Петровская А.А., Гандыбина Е.Г., Гогохия Т.Р., Мансурова Г.Т.

ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РФ

Цель исследования – определить эффективность комплексного лечения декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности с использованием инновационных методик и ингибиторов протеолиза с широким спектром активности у пациентов с SARS-CoV-2 (COVID-19) в условиях COVID-стационара.

Исследование выполнено в хирургическом отделении COVID-стационара на базе УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). За период с апреля 2020 г. по февраль 2021 г. проведено комплексное лечение 32 больных с подтвержденным SARS-CoV-2 (COVID-19) и наличием венозных трофических язв (ВТЯ) на нижних конечностях. Всем больным проведена комплексная терапия вирусной пневмонии согласно приказу Минздрава РФ. Для улучшения микроциркуляции и предотвращения развития «цитокинового шторма» использовали ингибитор протеаз аprotинин (Гордокс™). Для ускорения очищения и эпителизации венозных трофических язв при-

меняли обработку поверхности трофической язвы воздушно-плазменным потоком NO и инъекции аутоплазмы в трофическую язву.

На фоне комплексного лечения у всех больных отмечена положительная динамика клинической картины: купирование гипертермии, увеличение или стабилизация значений SpO₂ от 95% и выше, достоверное снижение показателей С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, Д-димера, повышение количества лимфоцитов, уменьшение площади ВТЯ в 1,5 раза, активная грануляция и краевая эпителизация язвенного дефекта. У 14 (43,8%) больных констатирована полная эпителизация язвенного дефекта ВТЯ к концу третьей недели. По данным опросника CIVIQ-20, у всех 32 больных отмечена положительная динамика. Летальных исходов не наблюдалось.

Многосоставная терапия декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей в условиях COVID-стационара у пациентов со средней тяжестью течения коронавирусной инфекции с применением ингибиторов протеолиза приводит к быстрому купированию симптомов интоксикации, препятствует прогрессированию поражения легочной ткани и паренхиматозных органов и способствует положительной динамике заживления язвенных дефектов у подавляющего большинства больных.

რეზიუმე

ვენური ტროფიკული წყლულებით პაციენტთა კომპლექსური მკურნალობა COVID-19 სტაციონარის პირობებში

ა.კრილოვი, ტ.ხორობრიხი, ა.პეტროვსკაია, ე.განდიბინა, ტ.გოგოხია, ტ.მანსუროვა

უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება ი.სეჩენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), მოსკოვი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქრონიკული ვენური უკმარისობის დეკომპენსირებული ფორმების კომპლექსური მკურნალობის ეფექტურობის შესწავლა ინოვაციური მეთოდებისა და აქტივობის ფართო სპექტრით პროტეოლიზის ინჰიბიტორების გამოყენებით პაციენტებში SARS-CoV-2 (COVID-19) ინფექციით COVID-სტაციონარის პირობებში.

კვლევა ჩატარდა COVID-სტაციონარის ქირურგიულ განყოფილებაში ი. სეჩენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის (სეჩენოვის უნივერსიტეტი) №4 საუნივერსიტეტო კლინიკური საავადმყოფოს ბაზაზე. 2020 წლის აპრილიდან 2021 წლის თებერვლამდე ჩატარდა 32 ავადმყოფის მკურნალობა, რომლებსაც პქონდათ დადასტურებული SARS-CoV-2 (COVID-19) და ქვედა კიდურებზე ვენური ტროფიკული წყლულები. ყველა ავადმყოფს ჩატარდა ვირუსული პნევმონიის კომპლექსური თერაპია რფ ჯანდაცვის სამინისტროს ბრძანების შესაბამისად. მიკროცირკულაციის გასაუმჯობესებლად და «ციტოკინური ქორიშხლის» განეთარების თავიდან აცილების მიზნით გამოყენებული იყო პროთეაზას ინჰიბიტორი აპროტინინი (Gordox™). ვენური ტროფიკული წყლულების გაწმენდისა და ეპითელიზაციის დაჩქარების მიზნით

ნატარდა ტროფიკული წყლულის ზედაპირის დამუშავება ჰაერის პლაზმური ნაკადით და აუტოპლაზმის ინიექციები ტროფიკულ წყლულში.

კომპლექსური მკურნალობის ფონზე ყველა ავადმყოფმა გამოავლინა კლინიკური სურათის პოზიტიური დინამიკა: ჰიპერთერმიის კუპირება, SpO₂-ის მნიშვნელობების გაზრდა ან სტაბილიზაცია 95%-დან და ზემოთ, C-რეაქტიული ცილის, ლაქტატდეჰიდროგენაზას, დ-დიმერის მანვენებლების მნიშვნელოვანი შემცირება, ლიმფოციტების რაოდენობის გაზრდა, ვენური ტროფიკული წყლულების ფართის შემცირება 1,5-ჯერ, წყლულოვანი დეფექტის აქტიური გრანულაცია და კილის ეპითელიზაცია. 14 (43,8%) ავადმყოფს დაუდგინდა ვენური ტროფიკული წყლულების წყლულოვანი დეფექტის სრული ეპითელიზაცია მესამე კვირის ბო-

ლოსთვის. CIVIQ-20 კითხვარის მონაცემების მიხედვით, კვლევაში მონაწილე ყველა 32 ავადმყოფს აღენიშნა დადებითი დინამიკა. ლეტალური შედეგები არ ყოფილა.

ქვედა კიდურების ქრონიკული ვენური უკმარისობის დეკომპენსირებული ფორმების მრავალკომპონენტური თერაპია COVID-სტაციონარის პირობებში პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ კორონავირუსული ინფექციის საშუალო სიმძიმის დინება, პროტოკოლის ინჰიბიტორების გამოყენებით იწვევს ინტოქსიკაციის სიმპტომების სწრაფ კუპირებას, ხელს უშლის ფილტვის ქსოვილისა და პარენქიმული ორგანოების დაზიანების პროგრესირებას და ხელს უწყობს წყლულოვანი დეფექტების განკურნების დადებით დინამიკას ავადმყოფების აბსოლუტურ უმრავლესობაში.

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Семиков В.И., ²Александров Ю.К., ¹Шулутко А.М., ¹Мансурова Г.Т., ¹Гогохия Т.Р., ¹Горбачева А.В.

¹ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), кафедра факультетской хирургии №2;

²ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра хирургических болезней, Россия

Тиреоидэктомия (ТЭ) с начала нынешнего столетия рассматривается большинством хирургов как единственно патогенетически обоснованная и радикальная операция при болезни Грейвса, многоузловом пролиферирующем коллоидном зобе, раке щитовидной железы [4,14,16,17,20,23,24,52,64]. В наши дни в профильных лечебных учреждениях она обычно не связана с высоким риском осложнений, как это было ранее. Существенно снизилась частота парезов и параличей гортанных нервов, ушли в прошлое тяжелые тиреотоксические кризы, послеоперационный гипопаратиреоз приобретает более мягкие формы, а описанная Т. Кохером tetania st gumariva postoperativa практически не встречается: что же происходит с пациентом, у которого по той или иной причине удалена щитовидная железа (ЩЖ)? Редко кто из хирургов задается вопросом о том, как живут больные после ТЭ. А жизнь пациента, даже несмотря на очевидное отсутствие осложнений, меняется.

По данным литературы и результатам собственных исследований, частота транзиторной гипокальциемии после ТЭ достигает 30% и более [13,38,48,49], а постоянная форма гипопаратиреоза наблюдается с частотой до 10,5% [57]. Нарушения кальциевого обмена приводят к серьезным изменениям в организме, а клинические проявления гипокальциемии существенно снижают качество жизни оперированных больных.

Явные или субъективно отмечаемые изменения голоса после ТЭ при подвижных голосовых связках, также довольно частая проблема. Хирурги, как правило, не придают значения таким нарушениям, однако для больного, даже незначительные изменения голоса могут причинять существенный дискомфорт. Минимальные нарушения голосовой функции

у ряда пациентов, чья профессия связана с речью, приводят к временной или постоянной потере трудоспособности, что приобретает не только клиническое, но и социальное значение. Ранее проведенные исследования, в том числе наши собственные, показали, что до 30% больных после ТЭ жалуются на изменения голоса при отсутствии пареза голосовых складок [12,25,55].

Одним из элементов послеоперационного лечения пациентов после ТЭ является гормональная терапия [54]. В результате ТЭ развивается гипотиреоз и требуется назначение тиреоидных гормонов [63]. Препараты назначают при получении доказательств наличия гипотиреоза и определения его тяжести [47]. При этом значимыми вопросами в терапии тиреоидными гормонами является выбор гормонального препарата, оценка диапазона терапевтического тиреотропного гормона (ТТГ) [66], наличие сопутствующей патологии и взаимодействие с другими лекарствами [56]. На сегодняшний день подбор доз и режим приема L-тироксина (L-T4) являются предметами обсуждения [31,46]. L-T4 считается препаратом выбора при лечении пациентов с гипотиреозом. Преобразование L-T4 в трийодтиронин (Т3) в периферических тканях обеспечивает количество Т3, необходимое каждому органу [40]. Но терапия L-T4 не является догмой, она индивидуальна у каждого пациента и ее эффективность определяется множеством факторов, а подчас сложно прогнозируема, в частности клинические проявления гипотиреоза могут сохраняться при терапии L-T4, несмотря на нормальные уровни ТТГ. Кроме того, у ряда пациентов при приеме L-T4 отмечаются осложнения и побочные эффекты. Вероятной причиной этого может быть генетическая изменчивость ферментов, метаболизирующих препарат [60]. Ге-

нетические вариации приводят к изменениям в периферических дейодиназах и к сбою механизма преобразования L-T4 в активный T3 [32]. Пациенты с низкой периферической дейодиназной активностью могут быть неспособны метаболизировать T4 в T3 в адекватных количествах. С этой точки зрения заслуживает внимания ген транспортера растворенных веществ 1B1 (SLCO1B1) [42]. Степень экспрессии гена влияет на фармакокинетику и биодоступность различных лекарственных препаратов, в частности L-T4 и T3 [61].

Эффективность хирургического лечения пациентов основывается на различных статистических и качественных критериях [27], однако отношение специалистов к «критериям» неоднозначно [21], поэтому предложено оценивать эффективность на основании мнения самих пациентов об успехе лечения [43]. Разработан интегральный показатель «качество жизни, связанное со здоровьем», основанное на субъективной оценке самого больного. Считается, что качество жизни (КЖ) может быть критерием оценки хирургического лечения пациентов с патологией ЩЖ [2]. Проблемным моментом КЖ является ретроспективность и субъективность оценок.

Целью исследования явилось определить изменения после тиреоидэктомии, которые в большей степени влияют на качество жизни пациента.

Материал и методы. Мы исследовали уровень кальция в сыворотке крови и проявления кальциевой недостаточности, голосовую функцию при отсутствии послеоперационного пареза гортанных нервов, тиреоидный статус и качество жизни больных в сроки до 1 года после успешно выполненной ТЭ.

Исследовано содержание общего кальция (ОК) в сыворотке крови в первые сутки после ТЭ у 97 больных, из них 86 (88,7%) женщин и 11 (11,3%) мужчин в возрасте от 24 до 80 лет (48,8±12,9 лет). Всем больным накануне операции определяли ОК в периферической крови, содержание которого не выходило за пределы референсных значений (2,2-2,65 ммоль/л) и составило, в среднем, 2,40±0,11 ммоль/л. ТЭ выполнено 45 (46,4%) больным с доброкачественными узловыми заболеваниями щитовидной железы (многоузловой пролиферирующий коллоидный зоб, фолликулярная аденома), 36 (37,1%) больным диффузным токсическим зобом и 16 (16,5%) больным дифференцированным раком щитовидной железы. Профилактическую лимфаденэктомию VI уровня при раке не выполняли.

Оценка голосовой функции после ТЭ проведена у 54 больных женского пола в возрасте от 24 до 77 лет (53,4±14,8 лет) с помощью опросника GRBAS [33,44,65]. Аббревиатура опросника соответствует следующим критериям голоса: G (grade) – «качество», «дисфония», R (roughness) – «грубость», «резкость», «охриплость», B (breathiness) – «нарушение дыхания», «придыхание», A (asthenia) – «слабость», «утомляемость», S (strain) – «натяжение», «тон», «громкость». По каждому критерию больной дает оценку от 0 до

3: 0 – норма, 1 – легкое нарушение, 2 – умеренное нарушение и 3 – тяжелое нарушение. Чем выше сумма баллов, тем более выражены нарушения голоса. В качестве контрольных методов осмотра голосовых складок использовали непрямую ларингоскопию (НЛ) и транскутанное УЗИ, которое в последние годы используют как альтернативный метод исследования гортани [3,8,12,37]. Обследование проводили накануне операции, спустя 3 дня, 2 и 6 месяцев после операции. До операции у всех больных были неизменные и подвижные голосовые связки, а сумма баллов по шкале GRBAS составила 0. По поводу диффузного токсического зоба оперировано 7 (13%) больных, пролиферирующего коллоидного зоба – 17 (31,5%), фолликулярной аденомы – 10 (18,5%), аутоиммунного тиреоидита – 2 (3,7%) и рака щитовидной железы – 18 (33,3%) больных.

Изучены особенности метаболизма экзогенного L-T4 у 32 пациентов с гипотиреозом, возникшим после ТЭ. Среди обследованных мужчин было 4 (12,5%), женщин – 28 (87,5%). Средний возраст больных составил 46,2±7,7 лет. Изучали анамнестические, клинические, инструментальные и лабораторные данные. Всем пациентам перед операцией выполнено фармакогенетическое тестирование с определением однонуклеотидного полиморфизма гена SLCO1B1 Val174A1a. Всем пациентам планировалось назначение L-T4, исходя из радикальности операции. После назначения L-T4 проводили контроль уровня ТТГ, учет дозы L-T4, сопоставляли их с данными о полиморфизме гена SLCO1B1 Val174A1a. При исследовании использовали амплификатор «iCycler iQ5» (BioRad) и наборы для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС» (с двумя парами аллель-специфичных праймеров с помощью набора для выявления полиморфизма Val174A1a в гене SLCO1B1 фирмы «Литех»).

Оценка КЖ пациентов, перенесших операции на ЩЖ, проводилась на основании анализа ответов пациентов в опроснике SF-36 [62]. В этот раздел проспективного исследования вошли 73 пациента после ТЭ, группу сравнения составили 72 пациента перенесшие гемитиреоидэктомию (ГТЭ) и резекцию ЩЖ. В группе органосохраняющих операций средний возраст больных составил 48,9±7,3 лет, а в группе ТЭ – 51,8±10,4 лет, число мужчин было равным – по 15,0%. У больных, которым выполнена ТЭ в 10 случаях при патоморфологическом исследовании установлена аденома ЩЖ (13,7%), в 12 (16,4%) – рак ЩЖ, в 12 (16,4%) – диффузный токсический зоб, в 39 (53%) – коллоидный зоб. В группе ГТЭ + резекция ЩЖ аденома выявлена в 11 (27,5%), рак ЩЖ – в 3 (7,5%), диффузный токсический зоб – в 9 (12,5%), коллоидный зоб – в 49 (52,5%) случаях. Пациенты работали с опросником SF-36 несколько раз (точки опроса: перед операцией, спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции). Перед проведением обработки данных опросника проанализированы параметры, которые могли оказать влияние на КЖ (таблица 1).

Таблица 1. Параметры, влияющие на качество жизни

Параметры	Гемитиреоидэктомия+ резекция ЩЖ	Тиреоидэктомия
Возраст	48,9±7,3 лет	51,8±8,4 лет
Коморбидная патология	34 (45,80%)	47 (64,4%)
Послеоперационные осложнения	1,4%	5,5%
Осложнения, не связанные непосредственно с операцией	0	2,7%

При оценке КЖ использовали следующие параметры [9]: «физическое функционирование» (PF), «ролевое функционирование (физическое)» (RP), «интенсивность боли» (BP), «общее состояние здоровья» (GH), «жизненная активность» (VT), «социальное функционирование» (SF), «ролевое функционирование (эмоциональное)» (RE), «психическое здоровье» (MH). Параметры группировали в два показателя «физический компонент здоровья» (PH-S) и «психологический компонент здоровья» (MH-S).

Результаты и обсуждение. 1. Исследование уровня кальция в сыворотке крови после ТЭ

Концентрация ОК в периферической крови снизилась в первые сутки после ТЭ у 40 (41,2%) из 97 больных до 1,77-2,19 ммоль/л (2,07±0,11 ммоль/л). Однако клинические проявления гипокальциемии наблюдались только у 19 (19,6%) больных при среднем значении ОК 2,04±0,12 ммоль/л. Из них у 2 (2,1%) больных был только симптом Хвостека, у 13 (13,3%) – парестезии и 4 (4,2%) судороги. У 21 (21,6%) больного при лабораторно выявленной гипокальциемии никаких клинических проявлений не выявлено. В других исследованиях [36,58] также показано, что послеоперационный гипопаратиреоз часто протекает бессимптомно и выявляется только при рутинном определении концентрации кальция у всех оперированных.

Степень тяжести клинических проявлений гипокальциемии зависела от содержания ОК в крови. В группе больных с содержанием ОК от 1,77 до 2,10 ммоль/л чаще наблюдали парестезии (52,6%) и судороги (15,8%) в сравнении с группой больных с концентрацией кальция от 2,11 до 2,19 ммоль/л – 14,2% и 4,8%, соответственно. Клинические проявления гипокальциемии чаще отсутствовали (76,2%) в группе больных с более высокими показателями содержания ОК в крови в сравнении с группой больных с более низкими показателями содержания ОК (26,3%) (таблица 2).

Средние показатели содержания ОК в периферической крови были ниже у больных с судорогами (1,98±0,17 ммоль/л) в сравнении с группой больных, у которых наблюдали только парестезии (2,04±0,1 ммоль/л) или у больных с отсутствием клинических проявлений гипокальциемии (2,10±0,08 ммоль/л), $p<0,05$.

Полученные нами результаты соответствуют данным других авторов, согласно которым при концентрации ОК в

крови 2 – 2,2 ммоль/л клинические проявления гипокальциемии отсутствуют, а при более низких значениях содержания ОК появляется клиническая симптоматика в виде повышения нервно-мышечной возбудимости [5]. Таким образом, клинические проявления гипокальциемии и их выраженность зависят от уровня кальция в периферической крови.

Нами установлены сроки появления клинических симптомов гипокальциемии у больных со сниженным после операции уровнем ОК в периферической крови. Тем более, что при отсутствии клинических симптомов гипокальциемии мы не назначали профилактически сразу после операции препараты кальция (таблица 3).

У 9 (47,4%) больных с гипокальциемией клинические проявления снижения уровня ОК появились на 2-5 сутки после ТЭ. При этом средний уровень ОК на 1 сутки у этих больных был несколько выше в сравнении с больными, у которых парестезии и судороги появились в 1 сутки после операции. В день появления клинической симптоматики концентрация ОК в крови у этих больных снизилась до 1,8–1,9 ммоль/л, что подтверждает зависимость клинических проявлений гипокальциемии от концентрации кальция в сыворотке крови. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов о сроках развития послеоперационного гипопаратиреоза. Согласно литературным данным, гипопаратиреоз наиболее часто, иногда до 50% наблюдений, развивается в пределах 1–2 суток после операции [30,58]. Прогрессирование послеоперационной гипокальциемии, вероятно, растянуто во времени, снижение кальция носит нарастающий характер. Не исключено, что это связано с ухудшением кровоснабжения околотитовидных желез (ОЩЖ) вследствие усиливающегося отека или других причин. Ведь уже к моменту окончания операции, объем кровотока в ОЩЖ по данным ряда исследований [6,39], составляет всего лишь 30% от исходного. Поэтому и возможны поздние клинические проявления, вплоть до 5 суток после операции. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности профилактического назначения препаратов кальция в 1 сутки после ТЭ больным с гипокальциемией, однако при отсутствии ее клинических проявлений. Некоторые исследователи считают, что рутинное профилактическое назначение препаратов кальция и витамина Д всем больным после тиреоидэктомии позволит предотвратить

Таблица 2. Клинические проявления гипокальциемии в зависимости от уровня ОК в 1 сутки после ТЭ

Концентрация ОК (ммоль/л)	Клинические проявления гипокальциемии				Итого
	Симптом Хвостека	Парестезии	Судороги	Нет проявлений	
1,77–2,10	1 (5,3%)	10 (52,6%)*	3 (15,8%)*	5 (26,3%)*	19
2,11–2,19	1 (4,8%)	3 (14,2%)*	1 (4,8%)*	16 (76,2%)*	21
Всего	2 (5%)	13 (32,5%)	4 (10%)	21 (52,5%)	40 (100%)

$p<0,05^*$

Таблица 3. Сроки развития клинических проявлений гипокальциемии у больных после ТЭ

Сроки развития клинических проявлений	Клинические проявления гипокальциемии			Итого	Общий Са крови в первый день после операции (ммоль/л)
	С-м Хвостека	Парестезии	Судороги		
1 сутки	2	5	3	10	1,99±0,12
2 сутки	-	5	1	6	2,09±0,11
3 сутки	-	2	-	2	2,10±0,13
5 сутки	-	1	-	1	2,08
Всего	2	13	4	19	2,04±0,12

Таблица 4. Частота и характер нарушения голоса по шкале GRBAS у 52 больных после ТЭ при подвижных голосовых складках

Сроки после операции	Число больных с нарушением голоса по шкале GRBAS					
	Шкала GRBAS	G Дисфония	R Охриплость	A Утомляемость	B Придыхание	S Громкость
3 дня	52 (100%)	24 (46,2%)	44 (84,6%)	18 (34,6%)	8 (15,4%)	22 (42,3%)
2 мес	40 (76,9%)	4 (7,7%)	21 (40,4%)	22 (42,3%)	7 (13,5%)	15 (28,8%)
6 мес	32 (61,5%)	0	7 (13,5%)	20 (38,5%)	4 (7,7%)	10 (19,2%)

развитие симптомов гипокальциемии, уменьшит частоту и тяжесть клинических проявлений [19,50,51]. Однако далеко не у всех больных после ТЭ снижается уровень кальция, а при гипокальциемии развивается клиническая симптоматика. Исходя из вышесказанного, очевидно целесообразно выделять группы риска по развитию клинической симптоматики. Как один из вариантов может быть определение пороговой концентрации кальция в первый день после операции, при которой назначение препаратов кальция в дальнейшем предотвратит развитие клинических проявлений.

Одной из возможных причин послеоперационной гипокальциемии может быть случайное удаление ОЩЖ в процессе ТЭ. Мы провели исследование операционных препаратов на предмет случайно удаленных ОЩЖ. При этом оказалось, что у 8 (20%) из 40 больных с послеоперационной гипокальциемией удалено по одной ОЩЖ. Однако клинические проявления гипокальциемии наблюдались только у 3 из этих 8 больных. С другой стороны, у 32 (80%) из 40 больных ОЩЖ в препарате не обнаружены. Тем не менее, у 16 из них выявлены клинические проявления гипокальциемии. Из 57 больных с нормокальциемией после ТЭ в 6 (10,5%) наблюдениях было удалено по одной ОЩЖ. Это еще раз подтверждает, что причиной послеоперационной гипокальциемии чаще являются другие факторы, например, нарушение кровоснабжения ОЩЖ в результате отека или пересечения сосудов.

У больных с гипокальциемией без клинических проявлений показатели ОК в крови нормализовались в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев после операции самостоятельно или после амбулаторного лечения. Больным с судорогами и парестезиями назначали препараты кальция, в результате чего клинические проявления гипокальциемии были быстро купированы. В качестве экстренной помощи назначались глюконат кальция внутривенно, а затем переходили на пероральный прием препаратов (АТ-10, кальцид, кальций Д3, глюконат кальция). В большинстве наблюдений гипокальциемия носила транзиторный характер. У 15 (15,5%) из 97 больных, перенесших ТЭ, на фоне приема пероральных препаратов клиническая симптоматика была купирована и значения ОК нормализовались. Препараты кальция были отменены в течение ближайших месяцев и в сроки до 1 года после операции, в периферической крови регистрируется нормокальциемия. У 4 (4,1%) из 97 больных после ТЭ наблюдали постоянную форму гипокальциемии. Спустя 1 год после операции больные вынуждены продолжать прием АТ-10 (2 больных) или кальций Д3 (2 больных). Однако длительное лечение гипопаратиреоза полностью не восстанавливает физиологический обмен кальция и может привести к серьезным побочным эффектам, таким как кальциноз и уролитиаз [41]. Наблюдалась 1 больная, у которой на фоне постоянного приема препаратов кальция, спустя 4 года после ТЭ развились двухсторонние изменения в глазных хрусталиках.

Таким образом, ТЭ-операция, связанная с высоким риском послеоперационной гипокальциемии с клиническими проявлениями (19,6%), которая, по нашим данным, в 15,5% носит транзиторный, а в 4,1% – постоянный характер соответствует приведенным выше данным мировой литературы. Возможно, что транзиторную гипокальциемию, можно рассматривать не как осложнение, а как закономерное следствие ТЭ, если она не связана с удалением ОЩЖ или перевязкой питающих их сосудов.

II. Нарушения голосовой функции после ТЭ при отсутствии пареза гортанных нервов. По результатам НЛ и УЗИ на 3 сутки после ТЭ парез одной из голосовых складок подтвержден у 2 больных. У них выявили парамедианное положение и отсутствие подвижности складки. У 52 больных подвижность голосовых складок сохранена в полном объеме. Однако даже в отсутствии пареза голосовых складок эти больные отмечали нарушения голоса (таблица 4).

На 3 сутки после ТЭ они считали свой голос ухудшенным по всем критериям шкалы GRBAS, преимущественно за счет охриплости (84,6%) и дисфонии (46,2%). В более поздние сроки голосовая функция улучшается. К 6 месяцу голос считают измененным 61,5% обследуемых, причем уже не за счет охриплости, которая остается только в 13,5% наблюдений, а преимущественно по категории утомляемости (38,5%). Дисфония к 6 месяцу после операции не наблюдается.

На диаграмме 1 показаны средние показатели качества голоса по шкале GRBAS до и после ТЭ. Самую низкую оценку по шкале GRBAS больные дают на 3 сутки после операции ($3,18 \pm 1,53$), преимущественно за счет компонента охриплости ($1,38 \pm 0,93$), а также дисфонии ($0,62 \pm 0,71$) и громкости ($0,63 \pm 0,78$). Спустя 2 и 6 месяцев после ТЭ средняя сумма баллов по шкале GRBAS снижается до $1,79 \pm 1,33$ и $0,95 \pm 1,02$, что соответствует улучшению качества голоса. К 6 месяцу компонент охриплости нивелируется ($0,16 \pm 0,46$), усиливается громкость ($0,20 \pm 0,46$) и на первый план выходит компонент утомляемости голоса ($0,50 \pm 0,71$).

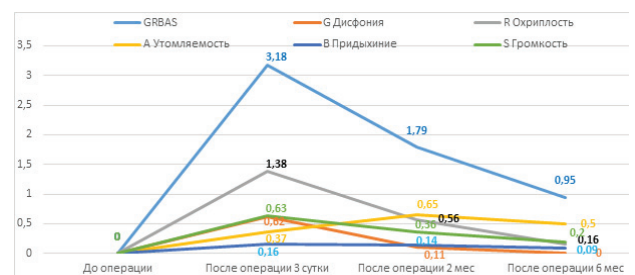


Диаграмма 1. Средние показатели качества голоса по шкале GRBAS до и после ТЭ

Таким образом, при подвижных голосовых складках больные после ТЭ отмечают ухудшение качества голоса. При этом в ранние сроки после операции голос нарушен

преимущественно за счет охриплости и в меньшей степени за счет дисфонии и снижения громкости, а в поздние сроки за счет повышения утомляемости.

Результаты НЛ и УЗИ позволили предположить причины нарушения голоса. У 23 (44,2%) из 52 больных на 3 сутки после ТЭ был симметричный отек голосовых складок, подтвержденный методом НЛ. При УЗИ у этих больных наблюдали нечеткость контуров голосовых складок. Спустя 2 месяца отек сохранился только у 2 (3,8%) больных. Спустя 6 месяцев у всех больных складки приобрели исходный вид. Больные с отеком голосовых складок (n=23) значительно хуже оценивали свой голос по шкале GRBAS ($3,92 \pm 1,12$) в сравнении с больными (n=29) без отека ($3,00 \pm 1,16$), $p < 0,05$. Отек складок, вероятно, связан с операционной травмой, манипуляциями хирурга в области трахеи и гортани, реакцией складок и гортани на саму интубационную трубку. Так называемые, постинтубационные нарушения голоса, по данным литературы, наблюдаются с частотой до 6-11% [45]. При разрешении отека голос существенно улучшается. Сумма баллов по шкале GRBAS снижается с $3,92 \pm 1,12$ до $1,64 \pm 1,17$ ко второму месяцу и до $0,90 \pm 0,86$ - к 6 месяцу ($p < 0,05$). Таким образом, несмотря на полную подвижность голосовых складок, имеющийся отек обуславливает нарушения голоса.

Однако 29 (55,8%) больных, у которых после операции отека складок не наблюдалось, тоже отмечали нарушения голоса ($3,00 \pm 1,16$). Вполне возможно, что они связаны с натяжением гортанного нерва во время мобилизации щитовидной железы. Тракция и растяжение нерва во время операции считаются основными механизмами его повреждения [26,53].

Таким образом, у всех больных после ТЭ даже при отсутствии пареза голосовых складок наблюдаются переходящие нарушения голоса, которые, по всей вероятности, обусловлены послеоперационным отеком или грубыми манипуляциями хирурга, приводящими к растяжению гортанного нерва.

III. Гипотиреоз как закономерное следствие ТЭ и проблемы его коррекции. Пациенты, согласно результатам генетического анализа, были разделены на 2 группы. В группу с нормой гомозиготы (SLCO1B1 Val174Ala-TT) вошли 24 пациента, в группу с гетерозиготой (полиморфизм гена SLCO1B1 Val174Ala-CT) - 8 пациентов. При оценке физических параметров (рост, вес, индекс массы тела) группы были статистически идентичны. По данным морфологического исследования в группе с нормой гомозиготы доброкачественные заболевания ЩЖ отмечались у 17 (70,8%), рак ЩЖ - у 7 (29,2%) больных. В группе мутаций доброкачественные заболевания ЩЖ отмечены у 6 (75,0%), рак ЩЖ - у 2 (25,0%) больных.

Критерием адекватности дозы L-T4 считали уровень ТТГ равный 0,5-3,5 мЕд/л. В группе пациентов с гомозиготой SLCO1B1 Val174Ala - TT средняя доза эутирокса составила $107,5 \pm 25,4$ мкг в сутки, средний срок подбора дозы - 55 ± 7 дней, побочных эффекты препарата не выявлены. В группе больных с гетерозиготой SLCO1B1 Val174Ala - CT средняя доза препарата составила $75,6 \pm 45,5$ мкг в сутки, средний срок подбора дозы - 97 ± 15 дней, из побочных эффектов отмечены у 1 пациентки кожная реакция в виде сыпи и зуда, у 2 пациенток выраженная тахикардия, сразу после приема препарата и нестабильность артериального давления. У пациентов с

гомозиготой SLCO1B1 Val174Ala - TT отмечалось однонаправленное постепенное повышение дозы L-T4 до достижения намеченного критерия адекватности, у пациентов с гетерозиготой SLCO1B1 Val174Ala - CT отмечены эпизоды как повышения, так и понижения дозы из-за колебания уровня ТТГ.

Вышеизложенное дает основание при выявлении мутаций (гетерозиготы SLCO1B1 Val174Ala-CT) безопасной считать минимальную дозу L-T4, обеспечивающую эутиреоз. При выявлении гомозиготы SLCO1B1 Val174Ala - TT (отсутствие полиморфизма) безопасная максимальная дозировка препарата допускалась более высокой. Установлено, что доза L-T4, необходимая для компенсации гипотиреоза, не имеет прямой корреляции с возрастом больных и индексом массы тела, однако отличается у пациентов с различными генотипом, пациентам с мутациями (гетерозиготы SLCO1B1 Val174Ala-CT) требовалась меньшая доза. У пациентов с мутациями, наряду с более выраженным лечебным эффектом меньших доз тиреоидных гормонов, риск побочных эффектов и осложнений на L-T4 был выше.

Полученные данные согласуются с результатами исследования Van der Deure W.M. [9], который установил связь генетических мутаций с повышенным уровнем сульфатов тиреоидных гормонов и L-T4. Полиморфизм SLCO1B1 приводит к увеличению концентрации тироксин-сульфата на 24%. При назначении стандартных доз L-T4 при генетическом полиморфизме гена SLCO1B1, у части больных его концентрация в крови становится слишком высокой, что способствует развитию побочных эффектов, у других - концентрация препарата остается слишком низкой и лечение оказывается малоэффективным [7]. При выявлении гомозиготы (при отсутствии полиморфизма), увеличения концентрации в плазме тироксин-сульфата не происходит, безопасная максимальная дозировка препарата объективно выше, а вероятность побочных эффектов - ниже [10].

Таким образом, при лечении гипотиреоза после ТЭ эффективность и безопасность терапии, быстрый и правильный подбор дозировки L-T4 зависит в том числе и от генетических особенностей пациентов. Поэтому фармакогенетическое тестирование является одним из методов, прогнозирующих реабилитационные риски.

IV. Качество жизни после ТЭ. До операции показатели физического ($73,7 \pm 7,8$) и психологического ($67,2 \pm 8,5$) компонентов здоровья у 73 пациентов, которым планировали выполнение ТЭ были достоверно ниже, чем в группе с ГТЭ + резекцией ЩЖ (PH-S= $77,6 \pm 10,5$, MH-S = $68,8 \pm 9,4$), также как и суммарный показатель качества жизни - $70,4 \pm 8,5$ и $73,2 \pm 9,7$, соответственно.

Перенесенные хирургические вмешательства на ЩЖ отразились на показателях КЖ. Достоверного отличия в общем самочувствии больных после различных по объему операций не установлено ($p > 0,05$). 64,1% пациентов отметили улучшение самочувствия, причем чаще всего изменение статуса с объемом операции (после ТЭ - 58,9%, после ГТЭ и резекции ЩЖ - 69,4%), особенностями наркоза и длительностью операции не связано.

При этапной оценке отдельных параметров КЖ установлено, что при ТЭ они имеют различную динамику (таблица 5).

Таблица 5. Изменение показателей качества жизни пациентов после ТЭ

Параметры	До операции	Спустя 3 месяца	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год
PF	78,6±6,3	75,4±8,1	77,4±7,7	85,7±7,2
RP	75,1±7,4	77,5±6,6	77,4±8,8	81,7±8,9
BP	79,8±9,1	79,6±9,2	76,0±6,6	81,3±8,2
GH	61,1±8,3	65,1±6,4	63,4±8,8	58,3±6,2
V	60,1±5,8	61,9±6,9	59,8±5,8	62,6±5,9
SF	72,1±7,7	72,6±7,5	73,9±8,2	76,1±7,4
RE	74,1±6,9	69,3±7,2	74,9±7,9	78,5±7,6
MH	61,9±7,3	64,9±5,9	64,3±6,8	64,9±6,9
PH-S	73,7±7,8	74,4±8,7	73,5±7,1	76,8±8,7
MH-S	67,2±8,5	67,2±6,8	68,2±6,7	70,5±7,1

При оценке отдельных параметров получена информация, конкретизировавшая изменения состояния пациентов, в частности динамика показателя физического функционирования (PF) была различной после ТЭ и органосохраняющих операций. Спустя 1 год после ТЭ качество жизни стало выше, однако значительно уступало результатам других операций (диаграмма 2). Пациенты после ТЭ, несмотря на недостоверную позитивную динамику показателей PH-S и MH-S ($p=0,073$, $p=0,096$) в сравнении с пациентами после ГТЭ и резекции ЩЖ, показали достоверно более высокие показатели PF ($p=0,023$) и RP ($p=0,017$).

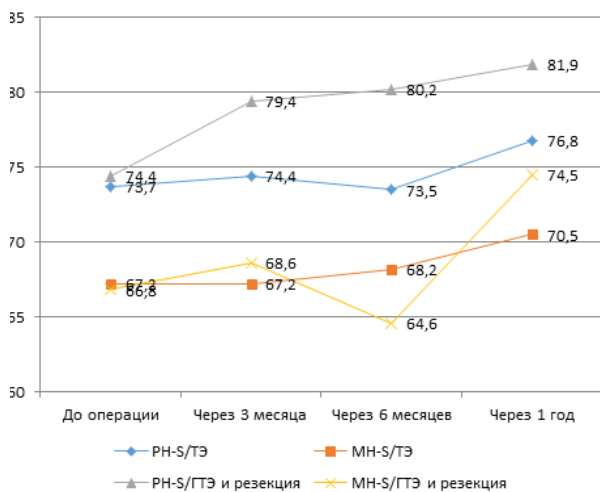


Диаграмма 2. Изменение показателей качества жизни (PH-S и MH-S) пациентов после операций на щитовидной железе

Одним из факторов, существенно влиявших на КЖ пациентов после ТЭ, был гипотиреоз, требующий коррекции препаратами L-T4. У пациентов после ТЭ гормональный статус, оцениваемый по уровню ТТГ, имел корреляцию с ролевым функционированием ($r=-0,397$; $p=0,009$) и физическим компонентом здоровья ($r = -0,341$; $p = 0,011$). У пациентов после ГТЭ и резекции ЩЖ показатели физического здоровья и ролевого функционирования были более высокими.

Показатели КЖ были динамичными, но тренды их изменения были различными. У пациентов после ТЭ физический компонент здоровья в значительной степени зависел от сроков после операции [17], психологический компонент

здоровья значимо не менялся. Наибольшие изменения психологического статуса отмечены у пациентов с опухолями ЩЖ [1], что в большей степени связано с удалением новообразования. В целом, КЖ после ТЭ было хуже, чем после органосохраняющих операций. Выявлена также корреляция улучшения КЖ с уровнем образования (низкий) пациентов, продолжительностью заболевания (более 15 лет) и злокачественным характером процесса в ЩЖ.

Заключение. ТЭ сегодня рассматривается, как основной метод хирургического лечения заболеваний щитовидной железы [22]. Вместе с тем, большой объем операции связан с большим числом послеоперационных проблем, которые не являются результатом действий хирурга [15], а определяются общей операционной травмой в области шеи. Негативные послеоперационные последствия могут быть от незначительных до серьезных, вызывающих значительные изменения в качестве жизни пациента и приводящих к инвалидизации. Незначительные, не оказывающие серьезного влияния на жизнь, симптомы (дисфония, некоторая степень нарушения голоса, транзиторные гипопаратиреоз и гипокальцемия) отмечаются у пациентов после ТЭ достаточно часто. Эти проявления обычно проходят в течение нескольких месяцев после операции, иногда не завися от того, назначено лечение или нет. Серьезные послеоперационные осложнения (стойкий парез гортани с утратой голоса, стойкий гипопаратиреоз) наблюдаются у ограниченного числа пациентов, а гипотиреоз – у всех больных. В этих случаях важно адекватное лечение, минимизирующее их влияние на качество жизни. Для адекватного понимания итогов операции на щитовидной железе необходима оценка отдаленных результатов не ранее, чем спустя 1 год. В отдаленные сроки качество жизни больных после ТЭ приближается к оценкам пациентов после органосохраняющих операций. При планировании операций на щитовидной железе необходимо учитывать не только хирургические аспекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагайцева М.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О. Психологические аспекты реабилитации онкологических пациентов.// Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2019.Т.3.№ 3.С.40-43.
2. Вертянкин, С.В. Изучение качества жизни больных с доброкачественной тиреоидной патологией до и после операции / С.В. Вертянкин, Т.Б. Дубошина, М.Р. Аскеров и др.

// Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 60–68.

3. Ветшев П.С., Янкин П.Л., Животов В.А., Поддубный Е.И., Дрожжин А.Ю., Бондарев Н.С., Король В.В., Маады А.С., Васильев И.В., Алексеев К.И., Осипов А.С., Апостолиди К.Г., Савчук О.В., Широкова Н.В., Крастынь Э.А., Балан Б.А. Ультразвуковое исследование гортани в диагностике нарушений подвижности голосовых складок. Эндокринная хирургия, 2016, т.10, №3, с. 5-14

4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Гринева Е.Н., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Бельцевич Д.Г., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Петунина Н.А., Мазурина Н.В., Гарбузов П.И., Румянцев П.О., Ильин А.А., Артемова А.М. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба // Проблемы эндокринологии, 2005, №5, с. 40 – 42.

5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М., ГЕОТАР-Медиа, 2008, с. 767-773.

6. Зенкова А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболевания щитовидной железы. Вестник ОГУ, 2010, 6, с.74-77.

7. Котловский М. Ю., Ген SLCO1B1 в аспекте фармакогенетики / М. Ю. Котловский, А.А. Покровский, О.С. Котловская и др.//Сибирское медицинское обозрение. 2015;1:5-15.

8. Макарьин В.А., Успенская А.А., Тимофеева Н.И., Слепцов И.В., Семенов А.А.,Черников Р.А., Чинчук И.К., Карелина Ю.В., Новокшионов К.Ю., Федоров Е.А., Малогов Ю.Н., Русаков В.Ф., Давыдова М.О., Мальков В.А., Придвижжина Т.С.,Валдина Е.А., Федотов Ю.Н., Бубнов А.Н. Использование чрескожной ультразвукографии гортани для оценки подвижности голосовых складок после выполнения оперативных вмешательств на щитовидной и околощитовидных железах. Клиническая и экспериментальная тиреологическая, 2015, том 11, №3, с. 60 – 67

9. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. Ю.Л. Шевченко. – 2-е изд. – М.: ОЛМАПРЕСС, 2007. – 313 с.

10. Пампутис С.Н., Дякив.А.Д., Александров Ю.К., Беляков И.Е. Реабилитация пациентов после операций на щитовидной железе.//Вестник Российской военно-медицинской академии, 2019.-№1(65),прил.1.- с. 91-93.

11. Попов О.С., Лян Н.И., Ларионов М.М. и др. Послеоперационный гипопаратиреоз и новый способ его профилактики. Вестник ЮУрГУ, 2010, 24, с.88-90.

12. Шулушко А.М., Семиков В.И., Горбачева А.В., Паталова А.Р., Боблак Ю.А., Куликов И.О., Османов Э.Г., Мансурова Г.Т. Первый опыт оценки функции голосовых связок ультразвуковым методом исследования у больных после операций на щитовидной железе. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;(7): 24-28. DOI:10.17116/hirurgia201907124.

13. Шулушко А.М.,Семиков В.И.,Грязнов С.Е.,Горбачева А.В., Паталова А.Р., Мансурова Г.Т., Казакова В.А. Риск гипокальциемии у больных после операций на щитовидной железе. Хирургия, 2015, №11, с. 35 – 40.

14. Agarwal G., Agarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. World J Surg, 2008, 32, p. 1313-1324.

15. Al-Qurayshi Z, Robins R, Hauch A, Randolph GW, Kandil E. Association of Surgeon Volume With Outcomes and Cost Savings Following Thyroidectomy: A National Forecast. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016 Jan;142(1):32-9. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2503. PMID: 26561736.

16. Annerbo M., Stalberg P., Hellman P. Management of Grave's

disease is improved by total thyroidectomy. World J Surg, 2012, v.36, №8, p. 1943 -1946.

17. Atasayar S, Guler Demir S. Determination of the Problems Experienced by Patients Post-Thyroidectomy. Clin Nurs Res. 2019 Jun;28(5):615-635. doi: 10.1177/1054773817729074. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28882054.

18. Barczynski M., Konturek A. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. World J Surg, 2010, v.34, №6, p. 1203 – 1213.

19. Bellantone R., Lombardi C.P., Raffaelli M. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? Surgery, 2002, 132, p. 1109-1113.

20. Boostrom S., Richards M.L. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Grave's disease and thyroid nodule. Otolaryngol Head Neck Surg, 2007, 136: 278 – 281.

21. Boutzios G, Tsourouffis G, Garoufalia Z, Alexandraki K, Kouraklis G. Long-term sequelae of the less than total thyroidectomy procedures for benign thyroid nodular disease. Endocrine. 2019 Feb;63(2):247-251. doi: 10.1007/s12020-018-1778-y

22. Brauer PR, Reddy CA, Burkey BB, Lamarre ED. A National Comparison of Postoperative Outcomes in Completion Thyroidectomy and Total Thyroidectomy. Otolaryngology–Head and Neck Surgery. August 2020. doi:10.1177/0194599820951165

23. David S. Cooper, Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, R. Michael. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. THYROID, 2006, Vol. 16, №2;1-33.

24. David S. Cooper, (Chair)*, Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Furio Pacini, Martin Schlumberger, Steven I. Sherman, David L. Steward, and R. Michael Tuttle. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. THYROID, Volume 19, Number 11, 2009.

25. De Pedro Netto I., Fae A, Vartanian J.G. Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy. Head Neck, 2006, 28:1106-1114

26. Dionigi G, Wu CW, Kim HY, et al. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery. World J Surg.,2016;40(6):1373-1381.

27. Dogan, S. Quality of life after thyroid surgery / S. Dogan, N.A. Saqhbaz, N. Aksakal, F. Tural, Y. Erbil // J. Endocrinol. Invest. – 2017. – Vol. 40, № 10. – P. 1085–1090.

28. Eckley C.A.,Sataloff R.T.,Hawkshaw M. Voice range in superior laryngeal nerve paresis and paralysis. J Voice, 1998, 12:340 -348

29. Erbil Y., Barbaros U., Temel B. The impact of age, vitamin D3 level and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. American J. Surg., 2009, 197, p. 439-446.

30. Grodski S., Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. WJS, 2008, 32, p. 1367-1373.

31. Gullo, D. Seasonal variations in TSH serum levels in athyreotic patients under L-thyroxine replacement monotherapy. / D. Gullo, A. Latina, F. Frasca et al // Clin Endocrinol (Oxf). 2017 Aug;87(2):207-215. doi: 10.1111/cen.13351. Epub 2017 May 16.

32. Gunjača I, Matana A, Boutin T, Torlak V, Punda A, Polašek O, Boraska Perica V, Hayward C, Zemunik T, Barbačić M. Genome-wide association meta-analysis for total thyroid hormone levels in Croatian population. *J Hum Genet.* 2019 May;64(5):473-480. doi: 10.1038/s10038-019-0586-4. Epub 2019 Mar 1.
33. Hirano M. *Clinical examination of voice.* Springer, New York, 1981
34. Kai-Pun Wong, Brian Hung-Hin Lang, Sze-How Ng, Chung-Yeung Cheung, Christina Tin-Yan Chan, Miu-Yee Chan. Is vocal cord asymmetry seen on transcutaneous laryngeal ultrasonography a significant predictor of voice quality changes after thyroidectomy? *World J Surg.* 2014, 38, 607-613
35. Kapromberger R., Ott G., Kober F. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011, 21, p. 145-150.
36. Khan M.I., Waguespack S.G., Hu M.I. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr. Pract.*, 2011, 17, p. 18–25.
37. Kundra P, Kumar K, Allampalli V., Anathkrishnan R., Gopalakrishnan S., Elangovan S. Use of ultrasound to assess superior and recurrent laryngeal nerve function immediately after thyroid surgery. *Anaesthesia.* 2012, 67, 301-302
38. Lazard D.S., Godiris-Petit G., Wagner I., Sarfati E., Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg.* 2012, v.36, №11, p. 2590 – 2597.
39. Lindblom P., Westerdahl J., Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery. *Surgery.* 2002, 131:515-520.
40. Luongo, C. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. / C. Luongo, M. Dentice, D. Salvatore // *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Aug;15(8):479-488. doi: 10.1038/s41574-019-0218-2.
41. Marx S.J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 343, p. 1863-1875.
42. McLean T.R. Rank MM, Smooker PM, Richardson SJ. Evolution of thyroid hormone distributor proteins. *Mol Cell Endocrinol.* (2017) 459:43–52. 10.1016/j.mce.2017.02.038
43. Minuto MN, Reina S, Monti E, Ansaldo GL, Varaldo E. Morbidity following thyroid surgery: acceptable rates and how to manage complicated patients. *J Endocrinol Invest.* 2019 Nov;42(11):1291-1297. doi: 10.1007/s40618-019-01064-z. Epub 2019 May 23. PMID: 31124043.
44. Murri T, Medrado R., Hogikyan N.D. The relationship between ratings of voice quality and quality of life measures. *J Voice.* 2004, 18: 183-192
45. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology. *Otolaryngol Clin North Am.*, 2004, 37(1): 25-44.
46. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 May;92(5):475-481. doi: 10.1111/cen.14172. Epub 2020 Feb 16. PMID: 32022947.
47. Papoian V, Ylli D, Felger EA, Wartofsky L, Rosen JE. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid.* 2019 Nov;29(11):1558-1562. doi: 10.1089/thy.2019.0251. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31573413.
48. Pflleiderer A.G., Ahmad N., Draper M.R. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl* 91:140 – 146.
49. Pradeep P.V., Ramalingam K. Postoperative PTH measurements is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. *World J Surg.* 2014, v.38, №3, p. 564 – 567.
50. Roh J.L., Park C.I. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy, *Head Neck.* 2006, 28, p.990-997.
51. Sanabria A., Dominguez L.C., Vega V. et al. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int.J.Surg.*, 2011, 9, p.46-51.
52. Snook K.L., BMed, Stalberg P. Recurrence after total thyroidectomy for benign multinodular goiter. *World J Surg.* 2007, v.31, №3, p. 593 – 598.
53. Snyder SK, Lairmore TC, Hendricks JC, Roberts JW. Elucidating mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy and parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.*, 2008; 206(1):123-130.
54. Stepien, B.K. Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. / B.K. Stepien, W.B. Huttner // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 3;10:209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209.
55. Stojadinovic A., Shaha A.R., Orlikoff R.F. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Ann Surg.* 2002, 236:823-832
56. Tefera, E. Physician Choice of Hypothyroidism Therapy: Influence of Patient Characteristics. / E. Tefera, N. Shara // *Thyroid.* 2018;28(11):1416-1424. doi:10.1089/thy.2018.0325
57. Thomusch O., Sekulla C., Dralle H. Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care. *Chirurg.*, 2003, 74, p. 437-443.
58. Tredici P., Grosso E., GiBelli B. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryng. Ital.*, 2010, 31, p. 144-148.
59. Tsai V., Celmer A., Berke G.S. Videostroboscopic findings in unilateral superior laryngeal nerve paralysis and paresis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007, 136:660-662
60. Van der Deure W.M., Friesema E.C., de Jong F.J., de Rijke Y.B., de Jong F.H., Uitterlinden A.G., Breteler M.M., Peeters R.P., Visser T.J. OATP1B1: an important factor in hepatic thyroid hormone and estrogen transport and metabolism. *Endocrinology.* 2008;149(9): 4695-4701.
61. Van der Spek A.H. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. / A.H. Van der Spek, E. Fliers, A. Boelen // *Mol Cell Endocrinol.* (2017) 458:29–38. 10.1016/j.mce.2017.01.025
62. Ware JEJ. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
63. Wiersinga W.M. Therapy of endocrine disease: T4 + T3 combination therapy: is there a true effect? *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):R287-R296. doi: 10.1530/EJE-17-0645
64. Wilhelm S., McHenry C.R. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Grave's disease in the United States. *World J Surg.* 2010, v.34, №6, p. 1261 – 1264.
65. Wuyts F.L., De Bodt M.S., Van de Heyning P.H. Is the reliability of a visual analog scale higher than an ordinal scale? An experiment with the GRBAS scale for the perceptual evaluation of dysphonia. *J Voice.* 1999, 13: 508-517
66. Zeina, C. Weiss Thyroid Hormone Replacement in Patients Following Thyroidectomy for Thyroid Cancer / C. Zeina, Roy E. Hannoush // *Rambam Maimonides Med J.* 2016 Jan; 7(1): e0002. Published online 2016 Jan 28. doi: 10.5041/RMMJ.10229.

SUMMARY

NON-SURGICAL ASPECTS OF THYROID SURGERY

¹Semikov V., ²Aleksandrov Yu., ¹Shulutko A., ¹Mansurova T., ¹Gogokhia T., ¹Gorbacheva A.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Faculty Surgery N2; ²Yaroslavl State Medical University, Department of Surgical Diseases, Russian Federation

The level of calcium in the blood serum, voice function, thyroid status and quality of life of patients up to 1 year after removal of the thyroid gland were studied. Thyroidectomy is an operation associated with a high risk of postoperative hypocalcemia with clinical manifestations (19.6%), which is transient in 15.5%, and permanent in 4.1%. After thyroidectomy transient voice disorders are observed that are not associated with paresis of the laryngeal nerves. These voice disorders spontaneously resolve in the period from 2 to 6 months after the operation. The effectiveness and safety of therapy for postoperative hypothyroidism, the correct selection of the dose of L-thyroxine depends not only on the level of TSH, but also on the genetic characteristics of the patient. Pharmacogenetic testing allows predicting the effectiveness of hypothyroidism correction. The quality of life after thyroidectomy is generally worse than after organ-preserving operations. To a large extent, it is determined by hypothyroidism. In the long term, the quality of life after thyroidectomy approaches the estimates of patients after organ-preserving operations. For an adequate assessment of the results of the operation, it is necessary to analyze the results no earlier than 1 year later.

Keywords: thyroidectomy, thyroid gland, hypocalcemia, vocal dysfunction, L-thyroxine therapy, pharmacogenetic testing, quality of life.

РЕЗЮМЕ

НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Семиков В.И., ²Александров Ю.К., ¹Шулутко А.М., ¹Мансурова Г.Т., ¹Гогохия Т.Р., ¹Горбачева А.В.

¹ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), кафедра факультетской хирургии №2; ²ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра хирургических болезней, Россия

Исследованы уровень кальция в сыворотке крови, голосовая функция, тиреоидный статус и качество жизни в сроки до 1 года после удаления щитовидной железы у 97 больных, из них 86 (88,7%) женщин и 11 (11,3%) мужчин в возрасте от 24 до 80 лет (48,8±12,9 лет). Тиреоидэктомия выполнена 45 (46,4%) больным доброкачественными узловыми заболеваниями щитовидной железы (многоузловой пролиферирующий коллоидный зоб, фолликулярная аденома), 36 (37,1%) больным диффузным токсическим зобом и 16 (16,5%) больным дифференцированным раком щитовидной железы.

У больных после тиреоидэктомии наблюдались несвязан-

ные с парезом гортанных нервов проходящие нарушения голоса, которые самостоятельно нивелировались в сроки от 2 до 6 месяцев после операции. Эффективность и безопасность терапии послеоперационного гипотиреоза, правильный подбор дозы L-тироксина зависят не только от уровня тиреотропного гормона, но и генетических особенностей пациента. Фармакогенетическое тестирование позволяет прогнозировать эффективность коррекции гипотиреоза. Качество жизни после тиреоидэктомии хуже, чем после органосохраняющих операций и в значительной степени определяется гипотиреозом. В отдаленные сроки качество жизни после тиреоидэктомии приближается к оценкам пациентов после органосохраняющих операций. Для адекватной оценки итогов операции необходим анализ результатов не ранее, чем спустя 1 год.

რეზიუმე

ფარისებრი ჯირკვლის ქირურგიის არაქირურგიული ასპექტები

¹ვ.სემიკოვი, ²ი.ალექსანდროვი, ¹ა.შულუტკო, ¹გ.მანსუროვა, ²ტ.გოგოხია, ²ა.გორბაჩევა

1რგ ჯანდაცვის სამინისტროს უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება ი. სეჩენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), საფაკულტეტო ქირურგიის კათედრა №2; 2რგ ჯანდაცვის სამინისტროს უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო საგანმანათლებლო დაწესებულება იაროსლავის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ქირურგიული დაავადებების კათედრა, რუსეთი

გამოკვლეულია კალციუმის დონე სისხლის შრატში, ხმის ფუნქცია, თირეოიდული სტატუსი და ცხოვრების ხარისხი ფარისებრი ჯირკვლის მოცილებიდან 1 წლამდე პერიოდში 24-დან 80 წლამდე (48,8±12,9 წ.) ასაკის 97 ავადმყოფში (86 ქალი და 11 მამაკაცი). თირეოიდექტომია შესრულდა 45 (46,4%) ავადმყოფში ფარისებრი ჯირკვლის კეთილთვისებიანი კვანძოვანი დაავადებებით, 36 (37,1%) ავადმყოფში დიფუზური ტოქსიკური ჩივიით და 16 (16,5%) - ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული ავთვისებიანი სიმსივნით.

პაციენტებში თირეოიდექტომიის შემდეგ აღინიშნა ხმის გარდამავალი დარღვევები, რომლებიც არ იყო დაკავშირებული ხორხის ნერვების პარეზთან და დამოუკიდებლად ნივილირდებოდა ოპერაციიდან 2-დან 6 თვემდე. ოპერაციის შემდგომი ჰიპოთირეოზის თერაპიის ეფექტურობა და უსაფრთხოება, L-თიროქსინის დოზის სწორი შერჩევა დამოკიდებულია არა მხოლოდ თირეოტროპული ჰორმონის დონეზე, არამედ პაციენტის გენეტიკურ თავისებურებებზეც. ფარმაკოგენეტიკური ტესტირება იძლევა ჰიპოთირეოზის კორექციის ეფექტურობის პროგნოზირების საშუალებას. თირეოიდექტომიის შემდეგ ცხოვრების ხარისხი უარესია, ვიდრე ორგანო-შენარჩუნების ოპერაციის შემდეგ და განისაზღვრება ჰიპოთირეოზით. შორეულ ვადებში თირეოიდექტომიის შემდეგ ცხოვრების ხარისხი უახლოვდება პაციენტების შეფასებებს ორგანო-შენარჩუნების ოპერაციის შემდეგ.

REDO LAPAROSCOPIC ANTIREFLUX SURGERY IN PATIENTS WITH HIATAL HERNIA

¹Bugridze Z., ¹Parfentiev R., ¹Chetverikov S., ²Giuashvili Sh., ²Kiladze M.

¹Odessa National Medical University, Ukraine; ²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Gastroesophageal reflux disease (GERD) occurs in 8-33% of the adult population and in most cases is associated with hiatal hernia (HH) [5]. Since 1991, laparoscopic fundoplication has been the «gold standard» for the surgical treatment of GERD [10]. According to foreign literature, laparoscopic antireflux operations (LAOs) are accompanied by good short- and long-term functional results, degree of patient satisfaction of 85-96% [9]. Despite the high efficiency of LAO, 3-6% of patients need repeated surgical interventions [6]. The most common indications for reoperation after primary fundoplication are recurrence of reflux symptoms, dysphagia, recurrence of HH, severe pain syndrome [14]. Repeated LAOs are technically more complex due to the adhesion process in the area of the primary operation and the need to reconstruct the fundoplication wrap. All this leads to the longer duration of the operation and a higher frequency of complications [3]. The result of repeated LAOs depends on the technical support and experience of the surgical team [6,14].

The purpose of this study was to evaluate the peculiarities and effectiveness of repeated laparoscopic antireflux operations.

Material and methods. During the period from 2008 to 2019 in Odessa Regional Hospital LAOs were performed on 1168 patients. In 57 patients, including 20 men and 37 women aged 39-72 years, due to unsatisfactory results of operations, redo-operations were performed. Redo LAOs were performed between 3 and 60 months after the initial operation. The mean body mass index (BMI) of patients was 27.5±5.4 kg/m². Indications for redo LAOs were recurrence of HH, recurrence of GERD symptoms, dysphagia, severe pain syndrome, esophageal stricture. All patients underwent a barium swallow or computed tomography, 24-hour pH - monitoring, endoscopy.

In 37 patients, the main cause of reoperation was recurrence of hiatal hernia and migration the wrap into the posterior mediastinum. In addition, 2 patients experienced gastroparesis, which was considered as a consequence of damage to the anterior trunk of the vagus nerve. Persistent dysphagia and severe recurrence of reflux symptoms were cause of repeated LAOs in eight and four patients respectively. Five patients insisted on repeated surgery because of severe epigastric pain. Three patients underwent reoperation due to esophageal stricture (Table 1).

After redo LAOs, all patients underwent clinical examinations in our clinic, telephone interviews and special questionnaires. Quality of life was assessed using GERD-HRQL questionnaire.

Re-fundoplication technique. The technique of re-fundoplication was standardized, did not differ significantly in each case. Dissection of the esophagus and fundoplication wrap was made by laparoscopic scissors and with minimal use of coagulation, to avoid the risk of thermal damage to the wall of the esophagus and stomach. After identification of the esophagus and the fundus, reconstruction of the fundoplication wrap and posterior cruroraphy were performed. In the cases of large recurrent hernias mesh implants were used for reinforcement of crura repair.

The following tests were used: the Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate for nominal data, and Mann-Whitney U test for comparison of unrelated parametric data. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results and discussion. All redo interventions were performed laparoscopically without conversion to laparotomy. Mesh implants were used for HH repair in 35 (61.4%) patients. Parietex composite mesh were used in 27 patients, and ProGrip self-fixing mesh implant was used in 8 patients. Complete or partial refundoplication was performed in 52 (91.22%) patients. Nissen refundoplication was performed in 29 (50.87%) patients; Toupet - in 21 (36.84%) patients; Dor - in 2 (3.5%) patients (Table 2).

In 2 patients with recurrence of HH posterior cruroraphy was performed without refundoplication due to the satisfactory condition of the fundoplication wrap. During repeated interventions, in most cases, only partial excision of mesh implants was performed because of their deep ingrowth into the tissue. In 5 patients the severe epigastric pain was caused by a partially absorbable lightweight UltraPro mesh. It induced an inflammatory process in the solar plexus, which led to pain syndrome. Total excision of the mesh was managed to perform in 4 patients. It was not possible to separate the esophagus from the surrounding tissues and achieve adequate intraabdominal esophageal length in 5 patients. Thus, patients underwent Collis gastroplasty. Patients with gastroparesis underwent pyloroplasty.

The cause of esophageal stricture in three patients was the migration of the nitinol frame of the mesh into the esophageal lumen. During the initial operation, these patients underwent HH repair with nitinol-framed lightweight polytetrafluoroethylene mesh in the form of a "heart", developed by the American company MMDI.

We used an endoscope to remove the part of frames and then place stents to prevent mediastinitis. In three patients operated on this way, the stents were removed after one-month, normal passage of food through the esophagus was restored.

Table 1. Reasons of failure

Reason for Failure	No. (%)
Hiatal hernia recurrence (mediastinal migration of wrap)	37 (64.91 %)
Misplaced wrap	6 (10,53 %)
Short esophagus	3 (3.51 %)
Gastroparesis	2 (5.56 %)
Disrupted wrap	2 (3.7 %)
Mesh-related complications	8 (14,94 %)

Table 2. Characteristic of patients

Characteristic	No. (%)
Total patients	57
Gender	male 20; female 37
Median age	58 years (range, 39–72 years)
Single redo surgery	54 (94,7%)
Multiple redo surgeries	3 (6,12 %)
Type of operation:	
Nissen fundoplication	29 (51,85 %)
Toupet fundoplication	21 (44,44 %)
Dor fundoplication	2 (3,5 %)
Collis gastroplasty	2 (3,5 %)
Roux-en-Y	1 (1.75 %)

Table 3. Intraoperative complications

Complication	No. of cases (%)	Clavien–Dindo classification
Gastric perforation	2 (3,5%)	III
Splenic injury	1 (1,75%)	III
Pneumothorax	3 (5.26%)	II
Pleural effusion	2 (3,5%)	I

Table 4. Results of redo ARS

	Before redo ARS, n=54	12 months after surgery, n=51	P value
Mean GERD-HRQL score	27,3±4.1	6,4±1.3	<0.001
Mean DeMeester score	36.7±11,2	19.6±7.2	<0.005

Intraoperative complications were observed in 8 (14.04%) patients. 2 (3.5%) patients experienced gastric perforation, which was visualized and sutured during surgery; in 1 (1.75%) patient - damage to the spleen with bleeding, which was stopped by bipolar coagulation; in 3 (5.26%) patients – pneumothorax, in 2 patients (3.5%) pleural effusion (Table 3).

Long-term results in the period from 6 months to 6 years were observed in 49 (85.96 %) patients. Good results were observed in 45 (91.83%) patients after repeated operations. According to the GERD-HRQL questionnaire the quality of life significantly improved from the mean value of 27.3±4.1 at baseline to 6.4±1.3 in the long-term follow-up (p 0.001) (Table 4). The third operation was necessary in 3 (6.12%) patients, 2 patients underwent Collis gastroplasty, 1 patient – gastrectomy with Roux –en - Y reconstruction.

The most frequently procedure after primary failed fundoplication is Redo fundoplication. According to the literature data such operations performed in 89% of cases [4]. Redo fundoplication is more complex even for very experienced surgeons. This procedure has a longer operative time, and it is more difficult to perform compared to the first fundoplication [10]. Intraoperative complications such as bleeding, perforation, pneumothorax and spleen injury are more commonly appear while re-operations [2,12]. The elimination of such complications is more traumatic and significantly lengthens the recovery period and the time of hospital stay for re-operations (5-41 days in our study). The intraoperative complications reach to 17-22% during the re-operation [6]. In our study, gastric perforation was observed in 2 patients. Because of its intraoperative diagnoses and repair, we man-

aged to avoid further complications. Postoperative complications include pulmonary complications, leakage from the gastrointestinal tract, cardiac complications, hemorrhage, pneumonia, and incisional hernias and occur in about 15% cases [9]. The success rate after the first re-fundoplication is very variable ranging from 42 to 94% [12]. As the practice of our clinic and other foreign clinics show the success rate higher in clinics with a large experience of redo ARS.

In our study, it was demonstrated that repeated LAO can be performed safely and with a high degree of patient satisfaction. In most patients, the reason for reoperation was recurrence of HH, which was accompanied by severe symptoms of GERD and dysphagia [14]. It should be noted that recurrence of HH was less common in patients who underwent HH repair with mesh. According to our observations, mesh implants with a nitinol frame shouldn't be used, as this may be accompanied by migration of the mesh into the lumen of the esophagus.

Safety placed the ports is very important for accurate evaluating current situation that allow take down any adhesions from the stomach and distal esophagus to the liver and crura carefully. Almost in many cases the previous fundoplication wrap is removing. Important to preserve the vagus nerves during reoperation. This is could be difficult, by reason of unclear definition of structures due to previous operations. The massive adhesions between the left lobe of the liver, stomach and fundoplication wrap frequently caused technical difficulties of such operations. When separating the adhesions, we mainly used laparoscopic scissors, because the use of coagulation is accompanied by an increased risk of thermal damage to the wall of the esophagus and the stomach [1].

Unsatisfactory results of repeated LAOs are often associated with shortening of the esophagus. Dissection of the esophagus doesn't always allow to achieve its adequate elongation, which leads to the recurrence of HH. In this case, it is recommended to perform Collis gastroplasty [11,12]. Two patients who underwent Collis gastroplasty in our clinic reported satisfactory results at long-term follow-up.

The laparoscopic approach has prevalence and associated with better results compare to open surgery. In large systematic reviews the conversion rate to an open operation is reported to be between 7.4 and 8.7% [6,14]. Causes of conversion are adhesions, perforations, bleeding, and poor visualization [13,14]. Hashmi et al. 2019 reported that LAOs have significant advantages over open surgical interventions [2]. During our study, all redo surgeries were performed without conversion to laparotomy, which minimized the risk of serious intraoperative complications.

The use of mesh for repeated LAOs allows to achieve good results in comparison with simple cruroplasty [6]. The many of surgeons don't use of mesh in crural reinforcement during reoperative surgery due to the risk of mesh erosion to esophagus. Despite, in our study we used mesh implants in 61.4% of patients to reduce the HH recurrence rate. We tried to place small pieces of mesh soaked in fibrin glue over the crura to avoid contact with the esophagus and did not use tackers or staplers. During the long-term follow-up, we have not observed mesh-related complications. Our study showed that repeated LAOs allows obtaining good long-term results in 90% of patients, which is identical to the data of foreign authors [1-4].

Conclusions. Redo LAOs are technically complex surgical procedures and should be performed by surgeons with extensive experience in the field of antireflux surgery. LAOs are accompanied by good long-term results in 90% of patients.

REFERENCES

1. Awais O, Luketich JD, Schuchert MJ, Morse CR, Wilson J, Gooding WE, et al. Reoperative antireflux surgery for failed fundoplication: an analysis of outcomes in 275 patients. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):1083–90. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.02.088>.
2. Al Hashmi, A. W., Pineton de Chambrun, G., Souche, R., Bertrand, M., De Blasi, V., Jacques, E., Azagra, S., Fabre, J. M., Borie, F., Prudhomme, M., Nagot, N., Navarro, F., & Panaro, F. (2019). A retrospective multicenter analysis on redo-laparoscopic anti-reflux surgery: conservative or conversion fundoplication?. *Surgical endoscopy*, 33(1), 243–251. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6304-z>
3. Avaro, J. P., D'Journo, X. B., Trousse, D., Ouattara, M. A., Doddoli, C., Giudicelli, R., Fuentes, P. A., & Thomas, P. A. (2008). Long-term results of redo gastro-esophageal reflux disease surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 33(6), 1091–1095. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.01.066>
4. Braghetto I, Csendes A. Failure after fundoplication: re-fundoplication? Is there a room for gastrectomy? In which clinical scenarios?. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(2):e1440. Published 2019 Aug 26. doi:10.1590/0102-672020190001e1440
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014 Jun;63(6):871-80. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
6. Furnée, E. J., Draaisma, W. A., Broeders, I. A., & Gooszen, H. G. (2009). Surgical reintervention after failed antireflux surgery: a systematic review of the literature. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(8), 1539–1549. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0873-z>
7. Kellokumpu, I., Voutilainen, M., Haglund, C., Färkkilä, M., Roberts, P. J., & Kautiainen, H. (2013). Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication: assessing short-term and long-term outcomes. *World journal of gastroenterology*, 19(24), 3810–3818. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3810>
8. Kohn, G. P., Price, R. R., DeMeester, S. R., Zehetner, J., Muensterer, O. J., Awad, Z., Mittal, S. K., Richardson, W. S., Stefanidis, D., Fanelli, R. D., & SAGES Guidelines Committee (2013). Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical endoscopy*, 27(12), 4409–4428. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>
9. Pennathur A, Awais O, Luketich JD. Minimally invasive redo antireflux surgery: lessons learned. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(6):S2174–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.077>.
10. Tolboom, R. C., Draaisma, W. A., & Broeders, I. A. (2016). Evaluation of conventional laparoscopic versus robot-assisted laparoscopic redo hiatal hernia and antireflux surgery: a cohort study. *Journal of robotic surgery*, 10(1), 33–39. <https://doi.org/10.1007/s11701-016-0558-z>
11. Wakeam, E., Wee, J., Lebenthal, A., Ali, S. O., Gilbert, R. J., & Bueno, R. (2014). Does BMI predict recurrence or complications after reoperative reflux surgery? Review of a single center's experience and a comparison of outcomes. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 18(11), 1965–1973. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2656-4>
12. Wennergren, J., Levy, S., Bower, C., Miller, M., Borman, D., Davenport, D., Plymale, M., & Scott Roth, J. (2016). Revisional paraesophageal hernia repair outcomes compare favorably to initial operations. *Surgical endoscopy*, 30(9), 3854–3860. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4688-6>
13. Wilshire, C. L., Louie, B. E., Shultz, D., Jutric, Z., Farivar, A. S., & Aye, R. W. (2016). Clinical Outcomes of Reoperation for Failed Antireflux Operations. *The Annals of thoracic surgery*, 101(4), 1290–1296. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.027>
14. van Beek, D. B., Auyang, E. D., & Soper, N. J. (2011). A comprehensive review of laparoscopic redo fundoplication. *Surgical endoscopy*, 25(3), 706–712. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1254-0>

SUMMARY

REDO LAPAROSCOPIC ANTIREFLUX SURGERY IN PATIENTS WITH HIATAL HERNIA

¹Bugridze Z., ¹Parfentiev R., ¹Chetverikov S.,
²Giushvili Sh., ²Kiladze M.

¹Odessa National Medical University, Ukraine; ²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

The purpose was to study the features and results of redo laparoscopic antireflux surgery.

For the period from 2008 to 2019, in Odessa Regional Hospital laparoscopic antireflux operations were performed in 1164 patients. 57 patients underwent laparoscopic reoperation during

the study period based on the following indications: recurrence of hiatal hernia (n=37), recurrent reflux (n=4), dysphagia (n=8), severe pain (n=5), esophageal stricture (n=3). All patients underwent repeated examinations in our clinic, telephone interviews, mailing of special questionnaires. All complaints were recorded, the quality of life was determined according to the GERD-HRQL questionnaire.

All redo operations were performed laparoscopically without conversion to laparotomy. Intraoperative complications were observed in 11.11% of patients. Long-term follow up from 6 months to 6 years was observed in 90.74% of patients. The quality of life of patients according to the GERD-HRQL questionnaire significantly improved in long-term follow-up ($p<0.001$). Good results were observed in 91.84% of patients after redo operations. The third operation was needed in 5.6% of patients.

Redo laparoscopic antireflux operations are technically difficult surgical interventions and provide good long-term results in 90% of patients.

Keywords: redo laparoscopic antireflux surgery, fundoplication, hiatal hernia.

РЕЗЮМЕ

ПОВТОРНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ АНТИРЕФЛЮКСНЫЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГРЫЖАМИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

¹Бугридзе З.Д., ¹Парфентьев Р.С., ¹Четвериков С.Г.,

²Гнуашвили Ш.Т., ²Килაძე М.А.

¹Одесский национальный медицинский университет; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Целью исследования явилось определение особенностей и результатов повторных лапароскопических антирефлюксных вмешательств.

За период с 2008 по 2019 гг. в Одесской областной больнице лапароскопические антирефлюксные операции выполнены у 1164 больных. 57 пациентов подверглись лапароскопической повторной операции в течение периода исследования по поводу рецидива грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (n=37), рецидива рефлюкса (n=4), дисфагии (n=8), выраженного болевого синдрома (n=5), стриктуры пищевода (n=3). Все больные проходили повторные обследования, проведены телефонные интервью, рассылки специальных анкет. У пациентов фиксировались все жалобы, определялось качество жизни по опроснику GERD-HRQL.

Все повторные вмешательства выполнены лапароскопически без конверсии в лапаротомию. Интраоперационные осложнения наблюдались у 11,11% больных. Отдаленные результаты в сроке от 6 месяцев до 6 лет прослежены у

90,74% больных. Качество жизни больных, согласно результатам опросника GERD-HRQL, достоверно улучшилось в отдаленные сроки наблюдения ($p<0,001$). У 91,84% пациентов после повторных операций отмечены хорошие результаты. Третья операция потребовалась 5,6% больным.

Повторные лапароскопические антирефлюксные операции являются сложными в техническом плане оперативными вмешательствами и дают хорошие отдаленные результаты у 90% больных.

რეზიუმე

განმეორებითი ლაპაროსკოპიული ანტირეფლუქსური ქირურგია დიაფრაგმული ჰერნიით დაავადებულ პაციენტებში

¹ზ.ბუღრიძე, ¹რ.პარფენტევი, ¹ს.ჩეტვერიკოვი,
²შ.გნუაშვილი, ²მ.კილაძე

¹ოდესის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა; ²ი.ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა განმეორებითი ანტირეფლუქსური ოპერაციების თავისებურების და შედეგების შესწავლა.

2008-2019 წწ. ოდესის საოლქო საავადმყოფოში 1164 პაციენტს ჩატარდა ლაპაროსკოპიული ანტირეფლუქსური პროცედურა, მათ შორის 57 პაციენტს - განმეორებითი ლაპაროსკოპიული ანტირეფლუქსური ოპერაცია: 37 - ჰიატალური თიაქრის რეციდივის, 4 - რეფლუქსის რეციდივის, 8 - დისფაგიის, 5 - ძლიერი ტკივილის და 3 - ეზოფაგალური სტრიქტურის გამო. ყველა პაციენტმა გაიარა შესაბამისი განმეორებითი კვლევები, ჩატარდა სატელეფონო გამოკითხვა და შეიქმნა სპეციალური ანკეტები. პაციენტების ჩივილი დაფიქსირდა და მათი ცხოვრების ხარისხი განისაზღვრა GERD-HRQL კითხვარის მიხედვით.

ყველა განმეორებითი ანტირეფლუქსური ოპერაცია წარმოებული იყო ლაპაროსკოპულად კონვერსიის გარეშე. პაციენტების 11,11%-თან გამოვლინდა ინტრაოპერაციული გართულებები; 90,7%-ში 6 თვიდან 6 წლის პერიოდში მოხდა შორეული შედეგების შესწავლა. GERD-HRQL კითხვარის მიხედვით პაციენტების ცხოვრების ხარისხი შორეულ პერიოდში მკვეთრად გაუმჯობესდა ($p<0,001$). განმეორებითი ოპერაციების შემდგომ კარგი და საუკეთესო შედეგი აღენიშნა პაციენტების 91,84%-ს, მესამე ქირურგიული ჩარევის აუცილებლობა აღინიშნა 5,6%-თან.

განმეორებითი ლაპაროსკოპიული ანტირეფლუქსური პროცედურა წარმოადგენს ტექნიკურად რთულ ქირურგიულ ჩარევას და 90%-ში იძლევა კარგ და საუკეთესო შორეულ შედეგებს.

IMPROVEMENT OF TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Kozlovska I., Iftodiy A., Kulachek Ya., Grebeniuk V., Moskaliuk O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

422 million patients with diabetes (DM) were registered in 2014. According to forecasts of World Health Organization (2016) by 2035 their number in the world will increase to 592 million [2]. Given the increasing trend in the incidence of DM, the number of patients with complicated forms of diabetic foot syndrome (DFS), which is the predominant cause of disability and mortality, is increasing worldwide. It should be noted that most patients with DM are of the working age, which determines the socio-economic significance of this problem [7, 11].

Among all hospitalized patients with DM, the number of purulent-necrotic complications of DFS is 43-57%. In 50-70% of cases, the cause of amputations is gangrene, in 20-50% - the presence of infection [6]. A combination of ischemia and an infection mainly leads to amputation. In Ukraine, the frequency of purulent-necrotic lesions in patients with DFS reaches 22-27%, and the number of high amputations is 10-12%.

However, despite the high frequency of DM complications (more than 55%), the improvement of existing and development of alternative methods of treatment aimed at preventing amputation, improving the immediate and long-term results of treatment and subsequent rehabilitation of such patients still remains an important and urgent medical and social problem [7,9].

Today, VAC-therapy is one of the modern and promising areas of treatment, widely used to treat both acute and chronic wounds in patients with DFS. However, this method should be used not as an independent method, but as complex wound therapy [5]. VAC-therapy is indicated for the wounds treatment, since it allows creating the most favorable soil for their healing due to increased microcirculation, reduced exudation and edema, and increased the formation of granulations [1].

According to the recommendations of the International Advisory Board for Wound Management (2003) we use the «TIME» system:

- T (Tissue) - removal of non-viable tissues;
- I (Infection) - inflammation and infection control;
- M (Moisture) - moisture balance (wound exudation)
- E (Edge) - stimulation of reparative processes and/or epithelialization.

VAC-therapy (Vacuum-assisted closure) was developed by the staff of the Wake Forest Medical University (USA) in the 90s. as an additional alternative method of treating patients with chronic wounds and fully complies with the «TIME» concept.

Today, the goal of surgical treatment of complicated forms of DFS is surgical treatment and «small sparing» amputations of the foot, which leads to the formation of significant wound defects, in which the course of the wound process is distorted against the background of DM [3]. It should also be noted that self-healing of such wounds is not always possible due to the large area or depth of the wound, the presence of infection, impaired regeneration against the background of diabetic polyneuropathy and angiopathy, localization of the wound in the «problem area», which is chronically injured during walking [1, 8]. This slows down the healing of wounds and contributes to the chronicity of the process, worsening the results of treatment [2], therefore, the existing methods of local treatment should be improved. Given the large number of pathogenetic factors of DM that cause complications of DFS, effective treatment of such

patients is possible only by applying an integrated approach based on the principles of timeliness, adequacy, consistency and pathogenetic validity [6,10].

The aim of the study - Improving the results of treatment of patients with complicated forms of DFS by using a complex method of VAC-associated therapy.

Material and methods. During 2017-2020 were treated 107 patients with various forms of DFS II-IV for Meggitt-Wagner without lower limbs critical ischemia, with chronic infected wounds which didn't heal for more than 4 weeks and had already received local treatment, wounds after foot surgery. Patients with grade I, grade V (where high amputation was indicated) and patients with chronic arterial insufficiency IV were not included in the study. All patients had purulent-necrotic wounds from 3 to 120 cm². At the time of hospitalization, most of the patients previously had been operated on for purulent-necrotic lesions of the foot and had chronic wounds 33 (30.8%) or purulent-necrotic wounds 74 (69.2%). 8 (7.5%) patients were hospitalized with neuro-trophic ulcers, 28 (26.2%) with abscesses or phlegmon of the foot, 37 (34.6%) with purulent-necrotic wounds and with various forms of foot gangrene were 34 (31.8%) patients with DFS. According to the pathogenetic forms 14 (13.1%) patients were diagnosed with a neuropathic form, 27 (25.2%) - ischemic, and most (66 patients - 61.7%) - mixed neuro-ischemic form of DFS. Most of the examined patients were men - 62 (57.94%), while women were 45 (42.06%). The ratio of men and women was 1.38:1. The average age of the examined patients was 59.83±3.51 years. The duration of DM ranged from firstly diagnosed to 37 years and averaged 12.57±2.76 years.

All patients were divided into 2 groups. The main group included 54 patients (50.47%) where in the complex treatment we used VAC-therapy with preliminary treatment of the wound with an antiseptic and the application of a medicinal composition sorbent-antibiotic (Patent of Ukraine No.143372, dated 27.07.2020) [4]. Comparison group included 53 patients (49.53%), where conventional methods of treating the wound process were used in accordance with the standards and protocols for managing patients with DFS.

In the complex treatment of patients of the main group, VAC-therapy was carried out using the vacuum-flow method in a constant mode of negative pressure in the range of 110-125 mm Hg. with preliminary treatment of the wound with an antiseptic and application of a sorbent with an antibiotic immobilized on it. The duration of instillation of an antiseptic solution was carried out once a day three times for 30-40 seconds, followed by application of an antibiotic through the supply system and a 15-minute break in the operation of the vacuum system, followed by alternating negative pressure in the range of 110-125 mm Hg [4]. Vacuum-associated dressings were changed every 4-5 days. The procedure lasted 12-15 days.

The examination of patients with DFS was carried out in accordance with the «Protocol of medical care for patients with diabetic foot syndrome» approved by the Ministry of Health of Ukraine dated 05.22.2009, No.356. Standard treatment - according to the local protocol and the International Consensus for the Treatment of Diabetic Foot (IWGDF) from 2015. To assess the efficacy of treatment, direct indicators of the dynamics of

the wound process were used, which included planimetric examination and qualitative indicators, as well as the analysis of microbiological studies of the wound content. Visualization of wounds was carried out, focusing on the severity and duration of inflammatory changes in the wound area (edema, hyperemia, exudation), the condition of the bottom of the wound, the timing of the appearance of granulations. The area of the wounds was determined by the method of tracing the contours of the wound due to a large-scale transparent film counting the number of squares with an area of 1 cm² inside the contour. Cytological examination was carried out by the method of smears-prints according to the original method of M.P. Pokrovskaya and M.S. Makarov (1942) modified by D.M. Steinberg (1948). The beginning and rate of epithelialization were measured by the planimetric method with the calculation of the L.N. Popova (1942). Monitoring of the course of the wound process was supplemented with clinical, microbiological and morphological criteria according to standard methods.

Results and discussion. Already after 5 days of treatment in the main group, according to transcutaneous oximetry was noted a significantly increase of the local blood flow of wounds - from 26-31 to 49-53 mm Hg. ($p < 0.01$), compared with the comparison group, where blood flow was at the level of 32-37 mm Hg. After 10 days of treatment the local blood flow was 68-71 mm Hg. in the main group and 44-47 mm Hg. in the comparison group.

Local manifestations of the inflammatory process began to subside in the main group as early as 2-3 days of therapy, as evidenced by a decrease in local edema and hyperemia by 3.28 ± 0.45 days of treatment and the disappearance of tissue infiltration around the wound by 4.31 ± 0.59 days, while in the comparison group, edema and hyperemia decreased only by 8.39 ± 0.64 days, and infiltration of surrounding tissues - by 9.37 ± 1.29 days ($p < 0.01$). In patients of the main group, the manifestations of lymphangitis and lymphadenitis disappeared already by 2.73 ± 0.41 days ($p < 0.01$), patients were reported a normalization of body temperature, an improvement in general condition, sleep and appetite, a decrease the pain syndrome, while in the comparison group these indicators stabilized not earlier than 8-9-th day of treatment.

In the main group, granulation tissue in the wound developed on average by 4.76 ± 0.82 days, which is significantly faster than in the comparison group - 9.88 ± 1.13 ($p < 0.05$). In the comparison group, complete cleansing of wounds from purulent exudates and the appearance of granulations were noted not earlier than 9-10 days. The results obtained confirm the positive dynamics of the course of the inflammatory process: a reduction alteration and exudation period and a fast transition to the regeneration phase in patients who received VAC-associated dressing according to the proposed method.

Due to the proposed VAC-associated dressing, the reduction of the wound size by 4th-5th day was from 6 to 8%, by the 10th day - from 17 to 28%, by the 15th day - from 37 to 54%. The obtained results indicate that in the phase of alteration and exudation (up to 5-8 days), the decrease of the wound size and the granulation tissue growth occurs more slowly, but after wound cleansing an active growth of granulation tissue was observed. Using standard therapy, a decrease of the wound size was observed after 10th day of treatment - from 7 to 10%, and after 15th day - from 12 to 19%.

Marginal epithelialization in the main group occurred on days 9.18 ± 1.41 , and in the comparison group - on days 18.72 ± 1.93 , which indicated a faster readiness for the wound healing in the

main group. So, thanks to complex VAC-therapy, it was possible to accelerate wound healing in patients with DFS by almost half and significantly reduce the period of disability.

The dynamics of the amount of wound microflora in the main group showed that the initial level of contamination of the wound was 7.9 ± 0.26 Lg CFU/g tissue, on the 5th day - 2.8 ± 0.23 Lg CFU/g of tissue, on the 10th day - pathological microflora in the wound was absent. Under this condition, the initial index of contamination of the wound with pathogenic microflora did not significantly differ in the comparison group - 7.7 ± 0.19 Lg CFU/g ($p > 0.05$). The indicators on days 5 and 10 in the comparison group were significantly higher - 6.1 ± 0.18 Lg CFU/g ($p < 0.01$) and 3.2 ± 0.17 Lg CFU/g ($p < 0.01$) in accordance.

Histological examination on the 5th day of treatment in the main group revealed foci of growth of young granulation tissue, as well as focal lymphocytic infiltration and plethora of blood vessels and expansion of the lumen of capillaries. The results of the morphometric study indicate a significant increase in the average volumetric density of blood vessels, cells and specific area of granulation tissue and its histometric indicators (average volumetric density of blood vessels, cell density and area of connective tissue fibers), which were significantly higher in the main group than in the comparison group ($p < 0.05$). In the main group, the specific area of granulation tissue was 2.84 times higher than in patients of the comparison group. During histological examination of wound tissue in patients of the control group on the 5th day of growth of granulation tissue was not observed. The comparison group also noted signs of inflammatory infiltration by neutrophilic leukocytes, lymphocytes and plasma cells and severe interstitial edema with spread to adjacent tissues. The bulk density of inflammatory exudates in the comparison group was also significantly higher ($p < 0.001$).

The above indicates a significant improvement in local hemodynamics and rapid stimulation of granulation tissue growth, reduction of signs of perifocal inflammation and the severity of exudation in patients with wound defects under DFS after 5 days of complex VAC-therapy (Table).

Smears-prints during hospitalization in both groups were practically the same and were characterized by the presence of a necrotic or degenerative-inflammatory type of cytogram, an intense exudative inflammatory reaction with signs of incomplete phagocytosis. In patients of the main group, already on the 5th day of treatment, the quantitative and qualitative composition of the ratios of cellular elements changed. In particular, the total number of neutrophils, lymphocytes and macrophages decreased, which indicates a decrease in the exudative reaction and the intensity of the inflammatory process in the wound. At the same time, an increase in the number of neutrophils was noted at the stage of complete phagocytosis. The presence of fibroblasts and the appearance of young epithelial cells in the cytogram indicate an increase in the intensity of local reparative processes. Such cytological changes correspond to the inflammatory-regenerative type of cytogram. Under this condition, the control group showed degenerative-inflammatory and inflammatory types on the 5th day of treatment. In the field of view, the predominance of neutrophilic leukocytes was noted, for macrophages and lymphocytes there were characteristic signs of incomplete phagocytosis. On the 10th day, in the main group, the regenerative type of the first phase dominated in the cytogram from smears-prints (epithelial cells and cells of granulation tissue predominated in smears-prints of wound exudate), and in the comparison group, respectively, the inflammatory and regenerative-inflammatory type.

Table. Histometric characteristics of the cellular composition of the wound defect in patients with DFS ($X \pm Sx$)

Indicators	Research groups		p
	Comparison group (n=53)	Main group (n=54)	
Specific area of tissue necrosis, %	0.92±0.05	–	p<0.001
Bulk density of edematous fluid, %	72.1±6.83	24.5±3.17	p<0.001
Cellular composition of inflammatory infiltrate, %:			
granulocytes	28.5±1.72	19.9±1.45	p<0.01
macrophages	7.8±0.82	8.5±0.84	p<0.05
lymphocytes	17.5±1.39	25.3±2.27	p<0.01
fibroblasts	45.8±4.81	42.6±2.79	p<0.05
Specific area of connective tissue fibers, %	51.9±4.17	47.6±3.46	p<0.05
Specific area of granulation tissue, %	6.3±1.07	17.9±1.42	p<0.001
Bulk density of blood vessels in granulation tissue, %	31.8±2.11	48.9±2.23	p<0.01
The density of granulation tissue cells in 1 mm ² of the cut area, KGT/mm ²	8.4±0.85	12.3±1.12	p<0.01
Volumetric area of connective tissue fibers in granulation tissue, %	19.7±1.47	26.2±1.68	p<0.01

Note. p - the degree of probability of difference in patients of the main group and of the comparison group

After analyzing the cytograms on the 15th day of treatment, in the main group, mainly mature epithelial cells were visualized, which had a polygonal shape and a centrally located nucleus. The cellular composition of the cytogram mainly corresponded to the regenerative type of the third phase and was characterized by a clear structural organization of epithelial cells. While in the cytogram of the comparison group, epithelial cells had different degrees of differentiation (22.9±2.17%), in some places they showed neutrophils, macrophages, lymphocytes and fibroblasts.

So we managed to significantly reduce the number of surgical debridements by using VAC-associated dressings. In the main group - 3 (range: 2-5) there were significantly fewer, compared with the control group - 14 (range: 8-31) (p<0.001). At the same time, the average bed-day in patients who underwent the proposed complex VAC-treatment was reduced by almost three times - the average bed-day in the main group was 22.7±3.74 while in the comparison group – 63.9±4.93.

Due to the improvement of microcirculation, rapid cleaning of the wound and a decrease in local signs of inflammation, stimulation of the growth of granulation tissue, microbial decontamination and a significant reduction in the time of cleaning and healing of the wound, the proposed method of combined VAC-therapy can significantly reduce the time required for preparing a wound for its healing by epithelization or any methods of the wound closing.

Conclusions. The use of complex VAC-therapy significantly increased local blood flow of the wound, accelerated of decontamination of wound tissues, early cleaning of pathogenic wound microflora, fibrin and necrosis layers, areas of exudation and tissue decay products, disappearance of local inflammatory reactions, reduction of wound process. This allowed to stimulate reparative processes and the growth of granulations, accelerated marginal epithelization, which allows us to move to the next stage of treatment in a shorter time.

The proposed complex method of wounds VAC-therapy with the addition instillation of antiseptics and application of sorbent-antibiotic composition provides effective resorptive, antibacterial, anti-inflammatory, desensitizing and biostimulating effect of wound processes, which promotes better regeneration and significantly improves the wound healing in patients with DFS.

REFERENCES

1. Бесєдін О.М. Репараційні ефекти вакуум-терапії ран у хворих із синдромом діабетичної стопи. // Медичні перспективи. 2015; Т. 20, № 3: 106–112.
2. Герасимчук П.О. Дейкало І.М., Власенко В.Г., Фіра Д.Б., Павлишин А.В. Використання вакуум-терапії в лікуванні ран у хворих на синдром діабетичної стопи. // Международный эндокринологический журнал. 2016; № 2(74):С. 124-129. ISSN 2224-0721.
3. Діденко С.М. Лікування ран у хворих на ішемічну форму синдрому стопи діабетика. // Харківська хірургічна школа. 2018; № 1(88): 163–166.
4. Іфтодій А.Г., Козловська І.М., Шкварковський І.В., Кулачек Я.В., Москалюк О.П., Гребенюк В.І. Спосіб комплексної вакуумної терапії ран. Патент України на корисну модель № UA 143372: МПК(2020.01) А61М 27/00, № u 2020 00959; заявл 14.02.20; опубл. 27.07.20; Бюл № 14.
5. Кириенко Д.А., Иванова Ю.В., Пуляева И.С. Комплексное лечение длительно незаживающих ран у больных с сахарным диабетом. // Харківська хірургічна школа. 2018;. № 3(90): 36–40.
6. Козловська І.М., Іфтодій А.Г., Кулачек Я.В., Гребенюк В.І., Ковтюк Н.І. Застосування вакуумної терапії у комплексному лікуванні ускладнених форм синдрому діабетичної стопи. // Харківська хірургічна школа. 2019; № 3-4(96-97): 83-87.
7. Кравець О.В., Щербак Б.І., Кравець В.В. Лікування та реабілітація пацієнтів із гнійно-некротичними ускладненнями синдрому діабетичної стопи. // Український медичний часопис. 2019; № 5(2): 21-24.
8. Armenio A., Cutrignelli D.A., Nardulli M.L. Bio-Engineering tissue and V.A.C. therapy: A new method for the treatment of extensive necrotizing infection in the diabetic foot. // Annali Italiani Di Chirurgia. 2017; 88: 268–274.
9. Bishop A. Negative pressure wound therapy for treating diabetic foot ulcers. // The Diabetic Foot Journal. 2020; Vol 24, No 4: 36-41.
10. Chenyu Huang, Lauren R.Bayer, Dennis P.Orgill Effect of negative pressure wound therapy on wound healing. // Current Problems in Surgery. 2014; Vol. 51, Issue 7.: 301–331.

11. Hu X., Lian W., Zhang X., Yang X., Jiang J., Li M. Efficacy of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure combined with photon therapy for management of diabetic foot ulcers. // Ther Clin Risk Manag. 2018; Oct 25; 14: 2113-2118. doi: 10.2147/TCRM.S164161.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF TREATMENT OF COMPLICATED FORMS OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Kozlovska I., Iftodiy A., Kulachek Ya., Grebeniuk V., Moskaliuk O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Considering an increasing the incidence of diabetes mellitus, the aim of the study was to improve the results of treatment of patients with diabetic foot syndrome due to the proposed complex VAC-associated therapy. The use of this method within 5 days of treatment was increased the local blood flow of the wounds from 26-31 to 49-53 mm Hg ($p<0.01$), while in the comparison group the blood flow was at the level of 32-37 mm Hg. The granulation tissue in the wound developed on average by 4.76 ± 0.82 days, which is significantly faster than in the control group - 9.88 ± 1.13 ($p<0.05$). Wound contamination of the main group was 7.9 ± 0.26 Lg CFU/g tissue for treatment, on the 5th day - 2.8 ± 0.23 Lg CFU/g tissue, and the regenerative-inflammatory type of cytograms prevailed in smears-prints. On the 10th day - there was no pathological microflora in the wound, marginal epithelialization appeared, a cytogram of the regenerative type. At the same time, in the comparison group, the contamination before treatment was 7.7 ± 0.19 Lg CFU/g ($p<0.05$), and on the 5th and 10th days the indicators were significantly higher - 6.1 ± 0.18 Lg CFU/g ($p<0.01$) and 3.2 ± 0.17 Lg CFU/g ($p<0.01$), respectively, and the cytograms still remained of the inflammatory type.

Due to the improvement of microcirculation, rapid cleaning of the wound and a decrease in local signs of inflammation, stimulation of the growth of granulation tissue, microbial decontamination and a significant reduction in the time for cleaning and healing the wound, the proposed method of combined VAC-therapy can significantly reduce the time required to prepare the wound for its healing. The proposed complex method of VAC-therapy significantly improves the healing processes of wounds and shortens the treatment time for complications of diabetes mellitus.

Keywords: diabetic foot syndrome, VAC-therapy, chronic wounds.

РЕЗЮМЕ

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Козловская И.М., Ифтодий А.Г., Кулачек Я.В., Гребенюк В.И., Москалюк А.П.

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Целью исследования явилось усовершенствование результатов лечения пациентов с синдромом диабетической

стопы путем применения предложенной комплексной VAC-ассоциированной терапии.

Спустя 5 дней применения метода VAC-ассоциированной терапии произошло усиление локального кровотока ран с 26-31 до 49-53 мм рт.ст. ($p<0,01$), а у пациентов контрольной группы кровотока составил 32-37 мм рт.ст.; грануляционная ткань в ране формировалась, в среднем, на $4,76\pm 0,82$ сутки, достоверно быстрее, чем в контрольной группе - $9,88\pm 1,13$ сутки ($p<0,05$). Контаминация раны у больных основной группы в начале лечения составила $7,9\pm 0,26$ Лг КОЕ/г ткани, на 5 сутки - $2,8\pm 0,23$ Лг КОЕ/г ткани, а в мазках-отпечатках доминировал регенераторно-воспалительный тип цитогрaмм. На 10 сутки патологическая микрофлора в ране отсутствовала, появилась краевая эпителизация, цитогрaмма - регенераторного типа. В контрольной группе контаминация до лечения составила $7,7\pm 0,19$ Лг КОЕ/г ($p<0,05$), на 5 и 10 сутки показатели были достоверно выше - $6,1\pm 0,18$ Лг КОЕ/г ($p<0,01$) и $3,2\pm 0,17$ Лг КОЕ/г ($p<0,01$), соответственно, однако цитогрaммы оставались воспалительного типа.

Благодаря улучшению микроциркуляции, быстрому очищению раны и уменьшению местных признаков воспаления, стимуляции роста грануляционной ткани, микробной деконтаминации и значительном сокращении сроков очистки и заживления раны, предложенный метод комбинированной VAC-терапии позволяет значительно сократить сроки подготовки раны к заживлению. Предложенный комплексный метод VAC-терапии значительно улучшает процессы заживления раневых дефектов и сокращает сроки лечения осложнений сахарного диабета.

რეზიუმე

დიაბეტური ტერფის სინდრომის გართულებული ფორმების მკურნალობის გაუმჯობესება

ი.კოზლოვსკაია, ა.იფტოდია, ი.აკულანკეი, ვ.გრებენიუკი, ო.მოსკალიუკი

ბუკოვინის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ჩერნოვცი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დიაბეტური ტერფის სინდრომით დაავადებულ პაციენტთა მკურნალობის შედეგების გაუმჯობესება შემოთავაზებული კომპლექსური VAC-ასოცირებული თერაპიის გამოყენებით. მკურნალობის ამ მეთოდის გამოყენებამ 5 დღის განმავლობაში ხელი შეუწყო ჭრილობების ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მატებას 26-31-დან 49-53 mm Hg-მდე. ($p<0,01$), მაშინ როდესაც საკონტროლო ჯგუფში სისხლის მიმოქცევა შეადგენდა 32-37mm Hg; გრანულაციური ქსოვილი ჭრილობაში განვითარდა, საშუალოდ, მე-4,76±0,82 დღეს, რაც მნიშვნელოვნად უფრო სწრაფია, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში - 9,88±1,13 ($p<0,05$). ძირითად ჯგუფში ჭრილობის კონტამინაციამ მკურნალობის დაწყების მომენტში შეადგინა $7,9\pm 0,26$ Lg CFU/g, მე-5 დღეს - $2,8\pm 0,23$ Lg CFU/g, ნაცხის ანაბეჭდებში ჭარბობდა ციტოგრამების რეგენერაციულ-ანთებითი ტიპი. მკურნალობის მე-10 დღეს ჭრილობაში პათოლოგიური მიკროფლორა არ აღინიშნებოდა, გამოჩნდა განაპირა ზონის ეპითელიზაცია, ციტოგრამა - რეგენერაციული ტიპის. საკონტროლო ჯგუფში მკურნალობის დაწყებამდე კონტამინაციამ შეადგინა $7,7\pm 0,19$ Lg CFU/g ($p<0,05$), ხოლო მე-5

და მე-10 დღეს მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად მაღალი იყო - $6,1 \pm 0,18$ Lg CFU/g ($p < 0,01$) და $3,2 \pm 0,17$ Lg CFU/g ($p < 0,01$), შასაბამისად, ციტოგრამები კვლავ ანთებითი ტიპის იყო.

მიკროციტოკულაციის გაუმჯობესების, ჭრილობის სწრაფი გაწმენდისა და ანთების ადგილობრივი ნიშ-

ნების შემცირების, გრანულაციური ქსოვილის ზრდის სტიმულირების, მიკრობული დეკონტამინაციის და ჭრილობის გაწმენდისა და შეხორცების დროის შემცირების ხარჯზე კომბინირებული VAC-თერაპიის მეთოდი მნიშვნელოვნად ამცირებს ჭრილობის შეხორცებისათვის საჭირო დროს.

АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КИСТОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Пшизапекова Л.А., Некрасова Т.П., Гогохия Т.Р.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Российская Федерация

Муцинозные кистозные опухоли печени (МКОП) – редко встречающиеся новообразования, частота выявления которых составляет около 5% среди всех кистозных образований печени (КОП) [2,7,10,13,16]. Благодаря современным методам диагностики, МКОП стали выявлять чаще. В то же время, именно при этих опухолях диагностика оказывается неэффективной, что приводит к неадекватному лечению, в том числе частичной резекции или фенестрации опухоли, которая сопровождается недопустимо высокой частотой рецидивов [14]. Хирургическая резекция является методом выбора при достоверном предоперационном диагнозе неинвазивных муцинозных кистозных опухолей печени (НМКОП), поскольку позволяет снизить риск рецидива и ее злокачественной трансформации [2,7]. Однако, в связи с отсутствием точных критериев предоперационной диагностики, инвазивные вмешательства выполняются в тех случаях, когда возможна менее инвазивная тактика или динамическое наблюдение.

В соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (2010 г.) к муцинозным КОП относятся муцинозные КОП (инвазивные, неинвазивные) и внутрипротоковые папиллярные новообразования желчных протоков (ВПНЖП). МКОП рассматриваются как эпителиальные новообразования, не имеющие связи с желчными протоками, состоящие из кубического или цилиндрического муцин-продуцирующего эпителия и субэпителиальной стромы овариального типа. Выделяют НМКОП с малой или средней степенью интраэпителиальной неоплазии, МКОП с высокой степенью интраэпителиальной неоплазии (карциномы *in situ*), а также муцинозные кистозные опухоли, ассоциированные с инвазивной карциномой, т.е. инвазивные опухоли (ИМКОП) [13,16]. На этапе предоперационной диагностики у врачей имеется большой арсенал инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов, включая компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковое исследование, эндоскопическую ретроградную холангиографию. Однако часто даже эти высокоспецифичные и чувствительные технологии не позволяют провести полноценную дифференциальную диагностику

между простыми кистами печени, эхинококковыми кистами печени, НМКОП, ИМКОП и ВПНЖП [2,9]. Сложности диагностики МКОП связаны с неспецифичностью их клинических проявлений и результатов обследования [10]. Частота ошибок предоперационной диагностики составляет от 50 до 70% всех случаев, что обуславливает недостаточную эффективность лечения этих новообразований, в том числе рост числа инвазивных операций [3]. В то же время, ввиду неполного удаления НМКОП возможно как возникновение рецидива заболевания, так и малигнизация доброкачественного образования [6]. Таким образом, основной проблемой в пред-операционной диагностике МКОП является определение злокачественного потенциала опухоли и прогнозирование вероятности рецидива.

На этом фоне в последние несколько десятилетий в диагностике стало развиваться биохимическое направление, поиск патогномоничных изменений уровня различных веществ и молекул-маркеров, которые могли бы улучшить качество диагностики, что значительно повлияет на выбор адекватного метода хирургического лечения. На сегодняшний день интенсивно изучается роль в канцерогенезе теломер и теломеразы. По данным ряда исследований, для опухолевых клеток характерна относительно высокая активность теломеразы (АТ). В литературе описано повышение АТ при многих злокачественных опухолях различных органов [1,4,11,12,15].

Следует отметить, что в отечественных и зарубежных публикациях отсутствуют сведения об изучении АТ в МКОП. Вышеизложенное обусловило необходимость проведения исследований, в рамках которых выполнена комплексная оценка уровней СА 19-9 и АТ в биоптатах и корреляции с типом новообразования печени.

Цель исследования - улучшение предоперационной дифференциальной диагностики муцинозных кистозных опухолей печени с использованием онкомаркеров СА 19-9 и теломеразы.

Материал и методы. Проведен анализ данных литературы и результатов собственных исследований. Выполнен ретроспективный анализ с проспективной частью результатов лечения 80 пациентов с КОП, которые разделены на 2

группы: I группа (сравнения) – 31 пациент с установленным на предоперационном этапе диагнозом (у 22 – НПКОП, у 5 – ИМКОП, у 4 – ВПНЖП). Всем пациентам планировалось хирургическое лечение. Группа сравнения использовалась для отработки методики определения активности теломеразы и уровня СА 19-9, а также с целью установления информативности данных онкомаркеров в дифференциальной диагностике МКОП на предоперационном этапе; II группа (основная группа наблюдения) – 49 больных КОП, у которых применение методов лучевой диагностики не позволило поставить диагноз. Больные II группы после проведения комплексного обследования были проспективно разделены на 2 подгруппы. В 1 подгруппу включены 36 пациентов, у которых дифференциальная диагностика проводилась между МКОП и многокамерной непаразитарной кистой печени (НКП). Во 2 подгруппу включены 13 пациентов, у которых дифференциальная диагностика проводилась между МКОП и эхинококковыми кистами печени II стадии по классификации ВОЗ.

Всем пациентам выполнено комплексное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование, трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме двухмерного сканирования, в режимах цветового доплеровского картирования с целью оценки взаимоотношения КОП с сосудистыми структурами органа, кровотока в стенке и в перегородках МКОП.

При нечеткости ультразвуковой семиотики цистаденом печени выполняли мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием. По данным МСКТ оценивали размер, локализацию, контуры КОП, взаимоотношение с сосудами, протоковой системой печени, наличие специфических характеристик МКОП (многокамерность опухоли за счет множественных внутренних перегородок с кровотоком или без, папиллярные разращения внутри опухоли, в артериальную фазу – участки гиперконтрастирования).

30 больным из группы сравнения выполнено интраоперационное УЗИ с целью оценки распространенности опухолевого процесса и определения возможности радикального удаления опухоли. При этом у 1 больной гигантская КОП интимно прилежала к срединной вене, к правой печеночной вене, к синусу воротной вены и ко всем ее ветвям. Больной с техническими сложностями удалось выполнить перипухолевую резекцию печени. У 1 больной с КОП размерами 15*14*13 см при интраоперационном УЗИ установлено, что нижняя стенка кисты на протяжении 8 см лежит на воротной вене и ее центральных ветвях (воротная вена и ее ветви контурируются на внутренней поверхности кисты), по задне-нижней стенке проходит срединная вена. В этих условиях в связи с невозможностью технически выполнить гемигепатэктомию, т.к. последняя сопряжена с высоким риском фатальных осложнений, больной выполнена перипухолевая резекция печени с оставлением стенок кисты на указанных сосудах с обработкой их аргоновым потоком. У 1 больной отмечено прорастание КОП в стенку желчного пузыря, в связи с чем выполнена перипухолевая резекция левой доли печени с холецистэктомией.

Интраоперационное УЗИ является ценным методом диагностики, который помогает хирургу ориентироваться в анатомии печени, позволяя разработать ход оперативного вмешательства без повреждения окружающих сосудистых структур и желчных протоков.

На основании полученных в нашем исследовании данных

следует отметить, что МКОП не имеют отличительных клинических проявлений заболевания. Выявленные неспецифические симптомы, как правило, были связаны с увеличением размеров КОП и последующим растяжением капсулы печени и давлением кисты на соседние структуры.

КОП малых размеров (до 5 см), как правило, выявлены случайно при плановых диспансеризациях. Жалобы, предъявляемые пациентами, коррелировали с размерами КОП: чем больше размер КОП, тем характернее более яркая клиническая картина заболевания.

Обнаружена статистически значимая корреляция между размером КОП и клинической картиной заболевания $r=0,4141$, $p=0,006$. Группа ИМКОП имела больший размер кистозного образования и, соответственно, более выраженную клиническую картину ($p=0,001$). В биохимическом анализе наиболее часто встречается повышение печеночных трансаминаз.

Таким образом, клиническая картина заболевания и лабораторные исследования ни у одного из 80 больных при постановке диагноза существенного успеха не принесли. Однако выраженность клинических проявлений более характерна для группы ИМКОП, а лабораторные показатели имеют тенденцию к выходу за пределы нормы в группе ВПНЖП.

Результаты и обсуждение. Для разработки методики определения АТ и установления ее диагностической значимости у пациентов ($n=30$) с уже установленным предоперационным диагнозом из группы сравнения (I группа) выполнен забор материала интраоперационно.

Забор материала у всех 30 пациентов проведен из 4 участков: из стенки КОП, из максимально близлежащей к опухоли ткани, из неизменной ткани печени, из содержимого кистозной опухоли. Полученный материал размещали в отдельные криобирки (Greiner BioOne, США) и замораживали в жидком азоте при температуре $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

В работе использовали метод определения активности теломеразы TRAP (telomeric repeat amplification protocol), разработанный Kim и соавторами [5,8].

Анализ полученных в результате исследования данных показал, что у 29 (93,5%) больных МКОП отмечается теломерная активность, причем при ИМКОП АТ всегда высокая как в самой опухоли, так и в содержимом КОП, отмечено 100% совпадение результатов активности фермента с данными гистологического исследования операционного материала. У 16 пациентов определялась высокая (+++) АТ как в самой опухоли, так и в содержимом КОП, у 11 пациентов выявлена средняя (++) степень АТ, у 2 - низкая (+) АТ.

Анализ полученных данных при исследовании АТ в кистозной жидкости у больных МКОП позволяет сделать вывод, что при невозможности выполнить пункционную биопсию из стенки КОП (например, при наличии тонкой капсулы), допустимо определение активности фермента в кистозной жидкости; при возможности необходимо брать материал из стенки КОП, т.к. это позволяет уточнить диагноз.

Перипухолевая ткань печени исследована на АТ на основании следующего предположения: в макроскопически неизменной максимально близлежащей к опухоли ткани печени могут располагаться центры пролиферации клеток, которые находятся на начальных этапах малигнизации и, соответственно, в этих клетках может быть выявлено повышение АТ. Полученный результат (у 5 больных ИМКОП выявлена АТ) позволяет сделать вывод - теломераза является маркером инвазивного роста, а значит злокачественного потенциала опухоли (таблица 1).

Принимая во внимание полученный результат и учитывая, что в клинической практике технически сложно и не всегда возможно выполнить пункционную гистобиопсию из стенки КОП, считаем целесообразным с целью морфологической верификации диагноза брать материал из максимально близлежащей к опухоли ткани.

АТ в неизменной ткани печени у всех 30 больных I группы не выявлена. Значимого различия в распределении теломеразно-положительных образцов, полученных из стенки опухоли или из содержимого кистозной опухоли ($p=0,9858$), не выявлено, при этом не обнаружено теломеразно-положительных образцов среди образцов неизменной ткани печени. Таким образом, чувствительность и специфичность определения активности теломеразы в интраоперационном материале составили 96,7% и 100%, соответственно, по отношению к образцам неизменной ткани при определении АТ в образцах стенки опухоли и 90% и 100% при использовании содержимого КОП.

Проанализировав полученные данные, принято решение в дальнейшем при подозрении на МКОП определять, помимо стандартного морфологического исследования, АТ в чрескожно полученном пункционном гистобиоптате и в кистозной жидкости.

У больных с подозрением на МКОП выполнено определение уровня СА 19-9 в содержимом КОП. Сначала определяли уровень СА 19-9 в содержимом КОП у пациентов I группы ($n=30$), затем больным, которым проводилась дифференциальная диагностика между МКОП и НКП ($n=36$).

У 12 (38,7%) больных с МКОП уровень СА 19-9 был более 1000 Ед/л, у 14 (45,1%) - выше 10000 Ед/л, а у 3 (9,6%) - выше 100000 Ед/л и лишь у 1 (6,5%) - менее 1000 Ед/л. У 27 (75%) из 36 больных с НКП уровень СА 19-9 был менее 1000 ед/л. В таблице 2 представлены сравнительные результаты уровней СА 19-9 в НКП и МКОП.

Таким образом, полученные в проведенном исследовании данные свидетельствуют о том, что существует значительная корреляционная связь между опухолевым процессом в печени и выявлением теломеразной активности и опухолевого маркера СА 19-9 в материале МКОП.

Результаты исследования АТ в ткани, полученной методом пункционной гистобиопсии в содержимом КОП у больных, которым проводилась дифференциальная диагностика между МКОП и НКП. По данным комплексного обследования у больных II группы невозможно было четко высказаться о природе кистозной опухоли.

Проведено определение АТ в биоптатах опухолевых неоплазий печени и в содержимом КОП, полученных при пункционной гистобиопсии. Методика проведения анализа АТ из ткани опухоли, полученной интраоперационно и при чрескожной биопсии, была идентичной.

Анализ полученных данных выявил, что в содержимом КОП 33 пациентов из 36 с НКП активность теломеразы не выявлена. Однако у 3 пациентов получена низкая активность теломеразы. В таблице 3 представлены результаты качественного анализа АТ (в градации «положительный-отрицательный»).

Таблица 1. Результаты качественного анализа АТ у больных I группы в интраоперационном материале

Вариант гистологического строения опухоли	Кол-во образцов	Кол-во теломеразно-положительных образцов из стенки кистозной опухоли	Кол-во теломеразно-положительных образцов из перитуморальной ткани	Кол-во теломеразно-положительных образцов из неизменной ткани печени	Кол-во теломеразно-положительных образцов из содержимого кистозной опухоли
Неинвазивная муцинопродукующая кистозная опухоль	21	21	0	0	19
Инвазивная муцинопродукующая кистозная опухоль	5	5	5	0	5
Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль желчных протоков	4	3	0	0	3

Таблица 2. Уровень карбогидратного антигена в НКП и МКОП, Ед/л

Уровень СА 19.9, Ед/л	НКП	МКОП
<1000	27 (75%)	1 (3,3%)
1000-10 000	9 (25%)	12 (40%)
>10 000	0	17(56,7%)
p	<0,0001	

Таблица 3. Результаты качественного анализа активности теломеразы в пункционном материале

Вариант гистологического строения опухоли	Число больных	Кол-во теломеразно-положительных образцов из опухолевой ткани	Кол-во теломеразно-положительных образцов из кистозной жидкости
Непаразитарная киста печени	36	0	3
МКОП	30	29	27
p		<0,0001 (OR=1436)	<0,0001 (OR=99)

В образцах ткани 36 больных НКП теломеразная активность не отмечена ни в одном наблюдении и лишь у 3 пациентов в кистозной жидкости выявлена низкая АТ. Таким образом, определение активности теломеразы в содержимом КОП позволило надежно отличить непаразитарные кисты печени от МКОП.

Результаты хирургического лечения. Из 31 больного группы сравнения с установленным до операции диагнозом МКОП прооперированы 30 (96,8%) пациентов. Одной больной операция не выполнена ввиду отказа от хирургического лечения. Следует отметить, что 7 (22,6%) из 31 больного были оперированы ранее в других учреждениях по поводу кистозных неоплазий печени. 28 пациентам группы сравнения выполнены открытые оперативные вмешательства и 2 - лапароскопические. Из них резекция одного сегмента печени выполнена 1 пациенту, резекция 2 сегментов - 4 пациентам, правосторонняя гемигепатэктомия - 4 пациентам, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия - 1 пациенту, периопухолевые резекции одного сегмента печени - 3, периопухолевая резекция 2 сегментов печени - 9, периопухолевая резекция 3 сегментов - 1, периопухолевая резекция 4 сегментов - 2, периопухолевая резекция 5 сегментов - 1, 4 пациентам выполнены резекции кистозных опухолей печени с оставлением стенок кисты на жизненно-важных анатомических структурах с обработкой аргоновым потоком в связи с выраженным местным распространением опухоли. Лапароскопические резекции печени выполнены при малых размерах КОП (до 5 см) и краевых локализациях: 1 больному - периопухолевая резекция 4-го сегмента печени, второму - периопухолевая резекция 5-го сегмента печени.

Обширные резекции печени (гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия) выполнены 5 пациентам. Одному больному с гигантской ИМКОП, занимавшей всю правую долю с распространением на 4 сегмент выполнили правостороннюю гемигепатэктомию с периопухолевой резекцией 4-го сегмента печени. Другому больному с гигантской инвазивной муцинопродуктирующей опухолью размерами 25x25x20 см проведена правосторонняя гемигепатэктомия с удалением 5, 6, 7, 8, 1 и большей части 4 сегментов печени. Остальным (n=3) выполнены правосторонние гемигепатэктомии, ориентируясь на результаты активности теломеразы и данные интраоперационного УЗИ, свидетельствующие об инвазивном характере новообразований.

36 (100%) больным из I подгруппы основной группы с НКП проводили минимально инвазивные вмешательства. Всем больным выполнены чрескожные чреспеченочные пункции и дезпителитизации кист под контролем рентгено-телевизионного и ультразвукового оборудования. Первым этапом выполняли пункционную гистобиопсию. При возможности материал брали из стенки КОП, при невозможности - из кистозной жидкости, затем отправляли материал в лабораторию на цитологическое, биологическое, гистологическое исследования и на определение уровня СА 19-9 и АТ. После подтверждения диагноза НКП проводили полное удаление содержимого кисты чрескожно чреспеченочно и завершали операцию введением в кистозную полость склерозанта (слабоконцентрированный 40-50% водный раствор глицерина или 96% этиловый спирт). Предельно допустимая терапевтическая доза вводимого 96% этилового спирта не превышала 100 мл. Время воздействия на эпителий составило, в среднем, 5-7 минут при введении глицерина, либо 1-2 минуты при введении спирта. Для увеличения контакта внутренней выстилки кисты печени со склерозантом

больному предлагалось несколько раз поменять положение тела. Дезпителитизацию проводили до момента исчезновения эффекта «опалесценции» склерозанта. Далее проводили полноценную эвакуацию содержимого кисты с последующим удалением иглы.

Оценку результатов лечения НКП проводили не ранее чем спустя 6 месяцев, так как в раннем послеоперационном периоде возможно образование остаточных полостей, что считается естественным нормальным процессом. Остаточные полости с течением времени, как правило, редуцируются. Послеоперационных осложнений не выявлено.

13 пациентам из II подгруппы II группы диагноз на дооперационном этапе вызывал сомнения. Проведена дифференциальная диагностика между МКОП и эхинококковыми кистами II стадии по классификации ВОЗ. Им решено провести операцию из лапаротомного доступа и определить интраоперационно окончательную тактику хирургического лечения.

При оперативных вмешательствах у всех больных этой подгруппы в качестве доступа использовали срединную лапаротомию. После ревизии органов брюшной полости всем больным проводили интраоперационное УЗИ печени, при котором выявлялись мультивезикулярные, мультисептальные кисты различных размеров округлой формы с четко визуализирующимися стенками, перегородки в кистозных опухолях выглядят как «спицы колеса», дочерние кисты образуют «сотовую» структуру. Таким образом, интраоперационное УЗИ печени является ценным методом диагностики, которое позволило нам дифференцировать эхинококковые кисты 2 стадии по классификации ВОЗ от МКОП.

6 пациентам с краевым расположением эхинококковой кисты выполнены резекции печени с эхинококковой кистой, у 3-х пациентов с размерами кист менее 5 см и их краевом расположении выполнена идеальная эхинококкэктомия, остальным 4 пациентам удалось выполнить перикистэктомию. У всех 13 больных отмечалось гладкое течение раннего послеоперационного периода.

Выводы. Методом скрининга диагностики МКОП является трансабдоминальное УЗИ с применением цветового доплеровского картирования (чувствительность 86% и специфичность 73%). УЗИ и МСКТ с в/в контрастированием (чувствительность 89% и специфичность 75%) являются наиболее рациональной комбинацией, которая позволяет верифицировать диагноз. Использование нами на предоперационном этапе УЗИ, МСКТ с в/в контрастированием, интраоперационного УЗИ, определение уровня СА 19-9 в содержимом КОП и измерение активности теломеразы в содержимом КОП и периопухолевой ткани позволило дифференцировать МКОП от других КОП.

Определение уровня СА 19-9 в содержимом КОП (чувствительность 87% и специфичность 75%) и измерение АТ в содержимом КОП (чувствительность 90% и специфичность 100%) являются высокоспецифичными онкомаркерами, позволяющими проводить дифференциальную диагностику МКОП от паразитарных, непаразитарных кист печени, кистозных метастазов колоректального рака и рака яичников в печень и судить о потенциале злокачественности опухоли.

Выявление АТ в периопухолевой ткани ориентирует на способность опухоли к инвазивному росту и свидетельствует о злокачественном потенциале КОП, уточняя показания к радикальным операциям. Методом выбора хирургического лечения МКОП являются резекции печени. При неинвазивных МКОП правомощно выполнять органосберегающие операции, в том числе периопухолевые резекции печени и

энуклеации. При ВПНЖП необходимо выполнять резекцию всех пораженных сегментов печени, так как данные опухоли имеют связь с желчными протоками. При инвазивных МКОП радикальным является выполнение гемигепатэктомий, при необходимости расширенных гемигепатэктомий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глухов АИ, Григорьева ЯЕ, Налобин ДС, Потолдыкова НВ. Теломераза как потенциальный онкомаркер при разработке неинвазивной диагностики ранней стадии рака мочевого пузыря. Молекулярная медицина. 2017; 15 (2): 20–27.
2. Anand S, Chandrasekar S, Raja K, Pottakkat B. Mucinous cystic neoplasm of the liver with biliary communication: an exception to the current classification. *BMJ CaseRep*. 2019 Jan 10;12(1). pii: bcr-2018-227063. doi: 10.1136/bcr-2018-227063
3. Elfadili H, Majbar A, Zouaidia F, Elamrani N, Sabbah F, Raiss M, Mahassini N, Hrorra A, Ahallat M. Spontaneous rupture of a recurrent hepatic cystadenoma. *World J Hepatol*. 2010;2(8):322-4. doi: 10.4254/wjh.v2.i8.322
4. Karayan-Tapon L, Menet E, Guilhot J, Levillain P, Larsen CJ, Kraimps JL. Topoisomerase II and telomerase expression in papillary thyroid carcinomas. *J. CancerSurgery*. 2004; 30:73–79.
5. Kim N. W., Piatyszek M. A., Prowse K. R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer // *Science* - 1994. – Vol. 266. – P. 2011–2015.
6. Koffron A, Rao S, Ferrario M, Abecassis M Intrahepatic biliary cystadenoma: role of cyst fluid analysis and surgical management in the laparoscopic era. *Surgery*. 2004 Oct; 136(4):926-36.
7. Li X, Zhang JL, Wang YH, Song SW, Wang FS, Shi R, Liu YF. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: a single center experience. *Tumori*. 2013 Mar-Apr;99(2):261-5. doi: 10.1700/1283.14202
8. Mender I, Shay JW. Telomerase Repeated Amplification Protocol (TRAP). *Bio Protoc*. 2015;5(22):e1657.
9. Mortelé KJ, Ros PR. Cystic focal liver lesions in the adult: differential CT and MR imaging features. *Radiographics*. 2001 Jul-Aug;21(4):895-910.
10. Pojchamarnwiputh S, Na Chiangmai W, Chotirosniramit A, Lertprasertsuke N. Computed tomography of biliary cystadenoma and biliary cystadenocarcinoma. *Singapore Med J*. 2008 May;49(5):392-6.
11. Sugarman ET, Zhang G, Shay JW. In perspective: An update on telomere targeting in cancer. *Mol Carcinog*. 2019 May 6. doi: 10.1002/mc.23035
12. Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric cancer. *Semin. Oncol*. 1996; 23 (3): 307-315.
13. Tsui WMS, Adsay NV, Crawford JM, et al. Mucinous cystic neoplasms of the liver. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon, 2010, pp 236–238.
14. Voltaggio L, Szeto OJ, Tabbara SO. Cytologic diagnosis of hepatobiliary cystadenoma with mesenchymal stroma during intraoperative consultation: a case report. *Acta Cytol*. 2010 Sep-Oct;54(5 Suppl):928-32
15. Yamaguchi K, Chijiwa K, Torata N, Kinoshita M, Tanaka M. Telomerase activity, P53 mutation and Ki-ras codon 12 point mutation of the peripheral blood in patients with hepatopancreatobiliary diseases. *HPB: The Official Journal of the International HepatoPancreato Biliary Association*. 2002; 4 (2): 75-82.
16. Zen, Y., Pedica, F., Patcha, V. R., Capelli, P., Zamboni, G., Casaril, A., Portmann, B. (2011). Mucinous cystic neoplasms of

the liver: a clinicopathological study and comparison with intra-ductal papillary neoplasms of the bile duct. *Modern Pathology*, 24, 1079.

SUMMARY

TELOMERASE ACTIVITY AS A POTENTIAL BIOMARKER FOR PREOPERATIVE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CYSTIC NEOPLASMS OF THE LIVER

Musaev G., Khorobrykh T., Pshizapekova L., Nekrasova T., Gogokhia T.

I.M. Sechenov First State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The goal of the study was to find ways to improve the quality of preoperative diagnosis of mucinous cystic liver neoplasms using such tumor markers as CA 19-9 and telomerase activity.

We conducted a retrospective analysis and a prospective study that included the results of treatment of 80 patients with cystic neoplasm of the liver (31 with MCNL, 36 with multichamber non-parasitic cysts (NPC), 13 with stage II (WHO classification) echinococcus liver cysts).

Our study showed the presence of telomerase activity in 29 (93.5%) patients with MCNL (in case of IMCNL, the TA was high both in the tumor itself and the CNL content). 16 patients demonstrated high TA (+++) both in the tumor itself and the CNL content; 11 and 2 patients had moderate (++) and low (+) TA, respectively. 12 (38.7%) patients with MCNL had the CA 19-9 level above 1000 U/L, 14 (45.1%) - above 10,000 U/L, and 3 (9.6%) - above 100,000 U/L, while only 1 (6.5%) patient had the CA 19-9 level <1000 U/L. The analysis of data showed the absence of TA in the CNL content in 33 of 36 patients with NPC. However, three patients demonstrated a low activity of telomerase. CA 19-9 levels were below 1000 U/L in 27 (75%) of 36 patients with NPC.

It was established that the determination of TA and the level CA 19-9 in the contents of the CNL is a valuable method, which makes it possible to carry out a preoperative differential diagnosis of CNL with a high probability.

Keywords: cystic neoplasm of the liver, telomerase activity, CA 19-9, non-parasitic cysts of liver.

РЕЗЮМЕ

АКТИВНОСТЬ ТЕЛОМЕРАЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ БИОМАРКЕР ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КИСТОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Пшизапекова Л.А., Некрасова Т.П., Гогохия Т.Р.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

Цель исследования - улучшить предоперационную дифференциальную диагностику муцинозных кистозных опухолей печени с использованием онкомаркеров СА 19-9 и теломеразы.

Выполнен ретроспективный анализ с проспективной частью результатов лечения 80 пациентов с кистозной опухолью печени (КОП): 31 – с муцинозной кистозной опухолью печени (МКОП), 36 – с непаразитарными кистами печени (НКП), 13 – с эхинококковыми кистами печени II стадии по классификации ВОЗ.

У 29 (93,5%) больных МКОП выявлена теломеразная активность (АТ), причем при инвазивных МКОП АТ всегда была высокая как в самой опухоли, так и в содержимом КОП. У 16 пациентов определялась высокая (+++) АТ как в самой опухоли, так и в содержимом КОП, у 11 пациентов выявлена средняя (++) степень АТ, у 2 больных - низкая (+).

У 12 (38,7%) больных МКОП уровень СА 19-9 был более 1000 Ед/л, у 14 (45,1%) - выше 10000 Ед/л, а у 3 (9,6%) - выше 100000 Ед/л и лишь у 1 (6,5%) - менее 1000 Ед/л. У 27 (75%) из 36 больных НКП уровень СА 19-9 был менее 1000 Ед/л. В образцах ткани 36 больных НКП АТ не отмечена ни в одном наблюдении, лишь у 3 пациентов в кистозной жидкости выявлена низкая АТ.

Установлено, что определение АТ и уровня СА 19-9 в содержимом КОП является ценным методом, позволяющим с высокой вероятностью проводить предоперационную дифференциальную диагностику КОП и определять адекватную тактику лечения.

რეზიუმე

ტელომერაზის აქტივობა, როგორც ღვიძლის კისტოზური სიმსივნეების წინასაოპერაციო დიფერენციული დიაგნოსტიკის პოტენციური ბიომარკერი

გ.მუსაყვი, ტ.ხორობრიხი, ლ.პშიზაპეკოვა, ტ.ნეკრასოვა, ტ.გოგოხია

ი. სენენოვის სახ. მოსკოვის პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სენენოვის უნივერსიტეტი), რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ღვიძლის მუცინოზური კისტოზური სიმსივნეების წინასაოპერაციო დიფერენციული დიაგნოსტიკის გაუმჯობესება CA 19-9 ონკომარკერების და ტელომერაზის გამოყენებით.

შესრულებულია რეტროსპექტიული ანალიზი ღვიძლის კისტოზური სიმსივნით დაავადებული 80 პაციენტის მკურნალობის შედეგების პროსპექტიული ნაწილით: 31 – ღვიძლის მუცინოზური კისტოზური სიმსივნეებით (დმკს), 36 – ღვიძლის არაპარაზიტული კისტებით (დაკ), 13 – ჯანმოს კლასიფიკაციით მე-2 სტადიის ღვიძლის ექინოკოკური კისტებით.

დმკს-თი დაავადებულ 29 (93,5%) პაციენტთან გამოვლინდა ტელომერაზული აქტივობა (ტა), ამასთან ინვაზიური დმკს შემთხვევაში ტელომერაზული აქტივობა ყოველთვის იყო მაღალი, როგორც თვით სიმსივნეში, ასევე ღკს-ს შიგთავსში. 16 პაციენტთან გამოვლინდა მაღალი (+++) ტა, როგორც თვით სიმ-

სივნეში, ასევე ღკს-ს შიგთავსში, 11 პაციენტთან - ტა-ს საშუალო (++) ხარისხი, 2 ავადმყოფში - დაბალი (+).

12 (38,7%) ავადმყოფში დმკს-თი CA 19-9 დონე იყო 1000 ერთ/ლ-ზე მეტი, 14-თან (45,1%) - 10000 ერთ/ლ-ზე მაღალი, ხოლო 3-თან (9,6%) - 100000 ერთ/ლ-ზე მაღალი და მხოლოდ 1-თან (6,5%) - 1000 ერთ/ლ-ზე ნაკლები. დაკ-ით 36 ავადმყოფიდან 27-ს (75%) CA 19-9 დონე იყო 1000 ერთ/ლ-ზე ნაკლები. დაკ-ით დაავადებულ 36 პაციენტის ქსოვილის ნიმუშებში ტა არ აღინიშნა არც ერთ შემთხვევაში, 3 პაციენტის კისტოზურ სითხეში აღმოჩნდა დაბალი ტა.

დადგენულია, რომ ტელომერაზული აქტივობის და CA 19-9 დონის განსაზღვრა ღკს-ს შიგთავსში არის ღირებული მეთოდი, რომელიც მაღალი ალბათობით უზრუნველყოფს ღკს-ს წინასაოპერაციო დიფერენციულ დიაგნოსტიკის ჩატარების და მკურნალობის ადეკვატური ტაქტიკის განსაზღვრის საშუალებას.

ILEOSIGMOID POUCH AS A URINARY DIVERSION APPROACH FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Stakhovskiy O., Tymoshenko A., Voilenko O., Kononenko O., Stakhovsky E.

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

BC ranks second in the cancer-specific mortality structure of [4]. RC in men and anterior pelvic exenteration in women, combined with pelvic lymph dissection, remains as the standard surgical approach for invasive bladder cancer treatment in the absence of metastatic disease. RC requires the lower

urinary tract to be reconstructed. Neobladder nowadays remains the best way of urinary diversion, although it has many contraindications. Another approach of is continent diversion by Maintz Pouch II or ureterosigmoanastomosis. Attempts to create a pouch instead of the bladder controlled by the anal

sphincter are dating back more than 150 years ago when J. Simon in 1852 after cystectomy performed ureterosigmoid-anastomosis [16]. Ureterosigmoidostomy was the first widely used surgery for urinary diversion, which provided effective drainage and controlled urine retention through the anal sphincter. Subsequently, this surgery has been significantly modified to eliminate its shortcomings: high pressure in the lumen of the dissected intestine, the development of secondary chronic pyelonephritis (CP), chronic renal failure (CRF), uremia, urosepsis [2,3,5,13]. Finding the optimal approach of urinary tract reconstruction after cystectomy is believed to be hot topic in modern oncology. Further surgical refinements have significantly improved functional results and quality of patients' life. Several modifications of ureterosigmoidostomy have been developed to reduce the above-mentioned surgery-related complications. Mainz pouch II transrectal urinary diversion involves a pouch created by the sigmoid and rectum detubularization and ureteral antireflux implantation. This method was first described by Fisch M. and Hohenfellner R. in 1993 [1]. The goal of that technique was to create a low pressure pouch to improve the urine flow in the upper urinary tract with prophylaxis of reflux and metabolic disorders. Although in 39%, a rectosigmoid pouch is at risk of metabolic acidosis and in 8% - of ureterohydronephrosis. Urinary diversion into the rectum seems to be an attractive solution for patients after bladder removal. Therefore minimizing complications of transrectal urinary diversion remains of a current interest and, in fact, means new developments of an antireflux mechanism at the sigmoid colon to prevent reflux of rectal contents to the proximal intestine and upper urinary tract.

The major goal of our study was to assess the efficacy of the ileosigmoid-pouch (ISP) as an original method of transrectal urinary diversion in invasive bladder cancer (BC) treatment.

Material and methods. Clinical analysis was performed for 93 patients with BC after RC with transrectal urinary diversion during that were operated within period from 1998 - 2019. In 22 (24%) patients, the ileosigmoid-pouch (ISP) and in 71 (76.4%) - MP II methods for urinary diversion were used respectively. All patients had invasive BC ($T_{2a}-T_{4a}N_0M_0$), histologically confirmed after transurethral resection bladder (TURBT). In addition to complex laboratory tests, the patients underwent CT scan of the lungs, abdomen and pelvis, gastroscopy and colonoscopy.

Assessment of the colon needed to determine any diverticula, polyps and other lesions, considered to be contraindications for transrectal urinary diversion.

The competence of the anal sphincter was assessed by injecting 300-400 ml of saline into the rectum and its retention for over 3 hours was considered as its satisfactory function.

Transrectal urinary diversion was indicated in case of: muscle-invasive bladder cancer with lesions in the prostate gland or urethra, patient's rejection from external urinary stoma, short mesentery of the small intestine (intraoperatively), preserved kidney function, creatinine blood levels less than 150 mmol/l.

Contraindications included: poor retention of the anal sphincter, sigmoid diverticulosis, bilateral ureterohydronephrosis, decreased renal function (serum creatinine level in the blood > 1.5 mg/ml), solitary kidney, large intestine polyps, cracks in the rectum or rectal trauma during cystectomy.

Comparative data of major clinical parameters between the groups before treatment are shown in Table. 1.

As seen in Table 1, no statistical differences comparing major clinical parameters in study groups were found before treatment initiation.

Surgical intervention was performed under endotracheal anesthesia with epidural anesthesia.

Surgical method of ileosigmoid-pouch formation. After the removal of the bladder and bilateral pelvic lymphadenectomy, ureters are mobilized in the retroperitoneum. After opening of the abdominal cavity 30cm of ileum is resected within 30 cm 30 cm from the Ileocecal valve, the small intestine reconstructed in «end to end» anastomosis type (Fig. 1). The proximal two thirds of the resected graft are folded in half by an inverted-U-shape and detubularized; the medial edges of the detubularized graft part are sutured together (Fig. 2). The next step is to open the sigmoid colon dissecting along the taenia coli to the length of the formed small bowel graft, and to impose «side by side» anastomosis between the medial edges of the ileal graft and the sigmoid colon (Fig. 3). Both ureters are drained with stents and anastomosed under the «end-to-side» type with an undetubularized part of the intestinal graft, the distal end of which is sutured in two-layer fashion. The lateral edge of the sigmoid colon and ileal graft are anastomosed with a two-layer suture, thus forming an ileosigmoid-pouch (Fig. 4) [7].

Table 1. Comparative evaluation of clinical data in the study groups, n=93

Parameter		Statistical units	MP II n=71 (76.4 %)	ISP n=22 (23.6 %)	Statistical evaluation
Age, years		Middle age [men; women]	59 [52; 68]	57 [51; 65]	Mann-Whitney U test; p = 0.51
Gender:	men	n (%)	54 (76)	17 (77.3)	$\chi^2 = 3.841$ p = 0, 907
	women	n (%)	17 (24)	5 (22.7)	
T	2	n (%)	28 (39.4)	8 (36.3)	$\chi^2 = 0.117$ p = 0.944
	3	n (%)	32 (45.1)	10 (45.5)	
	4 a	n (%)	11 (15.5)	4 (18.2)	
ECOG		Me [25%; 75%]	0 [0, 1]	0 [0, 1]	Mann-Whitney U test; p=0.32
CP		n (%)	48 (87.2)	7 (12.8)	$\chi^2 = 0.33$; p=0.51
CRF I-II degree		n (%)	27 (81.8)	6 (18.2)	$\chi^2 = 0.26$; p = 0.54

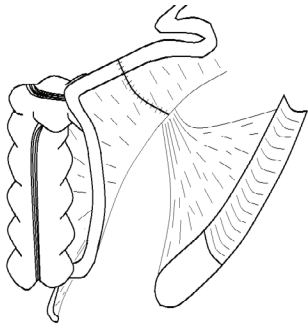


Fig. 1. Resection of 30 cm of the ileum and restoration of intestinal patency with end-to-end anastomosis, followed by detubularization of 2/3 of the ileal conduit, leaving the undetubularized part of the conduit to 10 cm

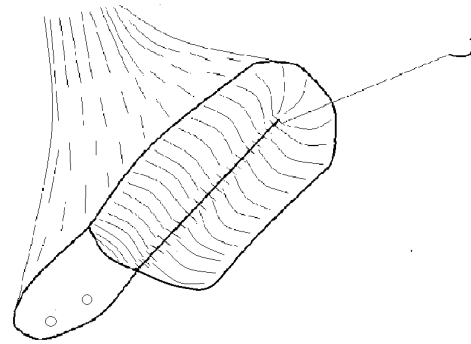


Fig. 2. Forming the detubularized part of the conduit in an inverted-U-shape stitching the medial edges of the intestine together

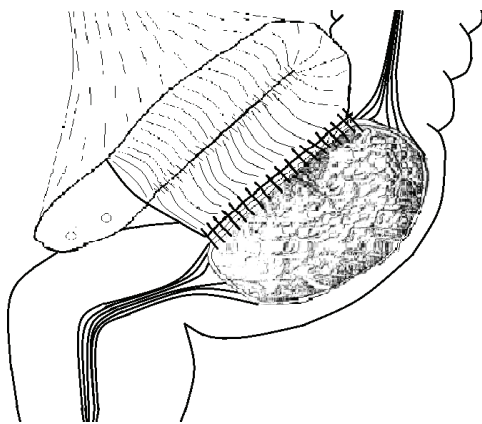


Fig. 3. Following the dissection of the sigmoid colon along the taenia coli to the length of the formed small bowel graft, the imposition of "side to side" anastomosis between the medial edges of the ileal graft and the sigmoid colon

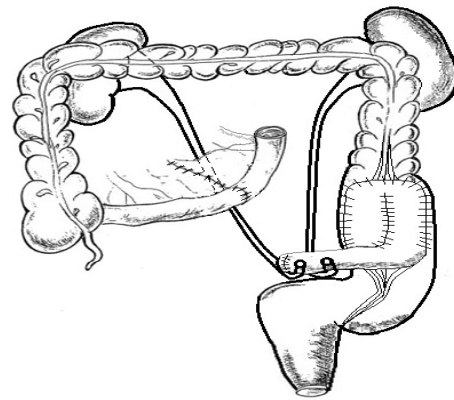


Fig. 4. Both ureters are anastomosed under the "end-to-side" type with an undetubularized part of the intestinal graft, the distal end of which is two-layer sutured. The lateral edge of the sigmoid colon and ileal graft is anastomosed with a two-layer suture, thus forming an ileosigmo-pouch

Table 2. Intraoperative complications during RC in study groups

Complication	MP II n=93	ISP n=22	Statistical evaluation
Blood loss over 1000 ml, n (%)	15 (16.1)	3 (13.6)	$\chi^2 = 0.016$; p=0.89
Injury of the adjacent organs, n (%)	3 (3.2)	0	$\chi^2 = 0.19$; p=0.57
Surgery duration, (M±SD (95% CI)) min	307±111 (196 - 418)	273±95 (178 - 368)	Mann-Whitney U-test; p=0.51

Table 3. Postoperative complications in the study groups, n=115

Postoperative complications	MP II n=93	ISP n=22
Gas reflux into the kidney, n (%)	16 (17.2)	0
Metabolic acidosis, n (%)	27 (27.9)	2 (9)
Escalation of chronic pyelonephritis, n (%)	22 (23.6)	3 (13.6)
Chronic renal failure, n (%)	19 (20.4)	1 (4.5)
Total, n	84	6
Statistical evaluation	$\chi^2 = 2.377$; p=0.498	

Table 4. Intra and postoperative complications by Clavien-Dindo classification in study groups, n=115

Clavien-Dindo complication	MP II n=93	ISP n=22	Total, n=115
I, n (%)	32 (34.4)	3 (13.6)	35 (30.4)
II, n (%)	42 (45.1)	5 (22.7)	47 (40.8)
Total, n (%)	74 (79.5)	8 (36.3)	82 (71.3)
Reliability	$\chi^2 = 0.882; p = 0.348$		

All the patients received preventive care with antibiotics, anticoagulants and others standard medications according to local protocols of treatment approved by Ministry of Health of Ukraine.

The treatment efficacy was evaluated by the number and complexity of intra- and postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification. The following parameters were analyzed: surgery duration, postoperative length of stay in department, incidences of pyelonephritis and CRF, gas reflux into the kidneys, metabolic acidosis, rectovolumetry data, pouch volume and pressure levels at 3 and 12 months after surgery along with urination/defecation frequency during the day and night.

The obtained data were statistically processed in Excel 2010 and SPSS. Quantitative indicators in the groups were compared using the Mann-Whitney U test, qualitative ones - using the bilateral Pearson correlation coefficient. Type 1 error probability below 5%, $p < 0.05$ were considered as statistically significant differences

Results and discussion. Intraoperative complications during MP II occurred in three (3.2%) patients (rectal trauma - 2, external iliac vein damage - 1) with recurrent BC. Technical difficulties were due to adhesive changes after previous surgeries or radiation treatment.

No intraoperative complications were seen in the group of ISP. Table 2 shows the main statistical comparisons of the intraoperative period.

Complications in the postoperative period are shown in Table 3 were associated with dysfunction of organs and systems, metabolic acidosis, VTD and CRF.

Analysis of the data showed that the most common complications in the postoperative period were metabolic disorders and escalation of chronic pyelonephritis.

It should be noted that metabolic disorders occurred after MP II in 27 (27.9%) patients after MP II because of the urine absorption in the colon and 11 (11.8%) patients required medical correction. In 16 (17.2%) patients after MP II with escalation of pyelonephritis, gas reflux into the kidneys, caused CP, that was clinically noticed and radiologically confirmed.

The metabolic acidosis after ISP occurred in 2 (9%) patients who needed medical correction.

Complications during surgery and in the postoperative period in the comparison groups were summarized and classified according to Clavien-Dindo (Table 4).

As seen in Table 4, complications during and after surgery occurred in both study groups with the same incidence ($\chi^2 = 0.882, p = 0.348$). In 16 (13.9%) cases, CP escalation was diagnosed and in 19 (16.5%) cases – blood disorders resulted in metabolic acidosis (blood pH levels within 7.25 – 7.3) that did not require additional correction were classified as I degree complications. 18 (15.6%) cases of blood transfusions during intraoperative blood loss over 1000 ml, 16 (17.2%) patients after MP II with

acute CP and hyperthermia for over 5 days related to gas reflux into the kidney were graded as II degree complications; antibiotic therapy was corrected and continued for 5-7 days. 11 (11.8%) patients were diagnosed with moderately severe metabolic acidosis (blood pH varied within 7.22-7.27), and underwent medical correction. There were no more severe degree complications revealed in our study.

During examination, the prevalence of indicators of the ileo-sigmo-pouch function comparing to the MP II sigmoidorectal pouch were evaluated at 3 and 12 months post surgery.

When performing sigmoidometry, in ISP the augmented sigmoid colon volume was increased after average to 770 ± 41.3 (730-810) ml 3 months after surgery. After 12 months, the pouch volume reached 1030 ± 61.0 (970 - 1090) ml, in comparison to MP II with the pouch volume of 765 ± 46.2 (720 - 810) ml. Dynamics of changes of the pouch volume are shown in Fig. 5. The patient's urinary system status during excretory urography in 3 months after ISP formation is shown in Fig. 5.

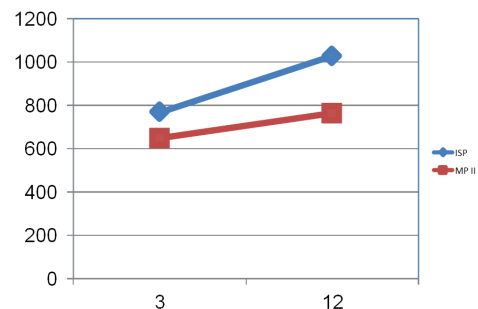


Fig. 5. Comparison of urinary pouch capacity at 3 and 12 months after MP II and ISP

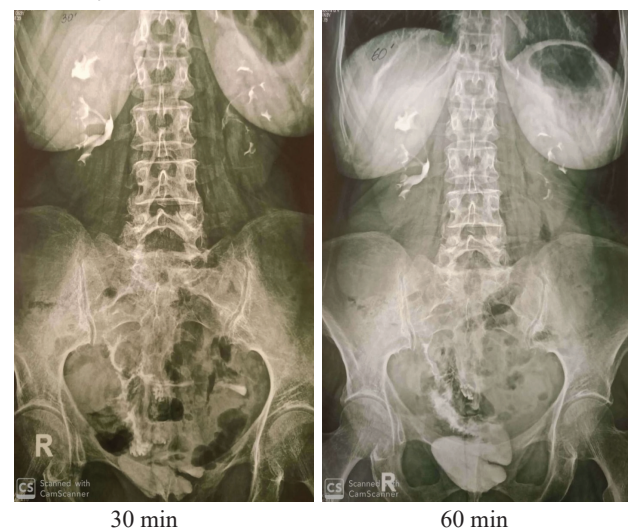


Fig. 6. Excretory urography, 30 and 60 minutes. 3 months after the ISP formation

Table 5. Urination/defecation frequency during a day in 3 and 12 months after MP II and ISP

Number of months after surgery	MP II n=93	ISP n=22	Statistical evaluation
3	1.5 hours [1; 3]	2.5 hours [2; 4]	Mann-Whitney U - test; p = 0.39
12	2.0 hours [1; 3]	3.5 hours [2; 5]	Mann-Whitney U - test; p = 0.42

Sigmoidometry at 3 months after ISP showed average pressure of 15 ± 2.8 (12 - 18) cm of water column when filling the pouch from 300 to 900 ml. The highest pressure point in the pouch reached 28 ± 3.9 (24 - 32) cm of water column when pouch was filled with 1100 ml. In the group of MP II mean pressure in the pouch was 35 ± 12.7 (22 - 48) cm of water column, and the highest fluctuation was 53 ± 2.0 (51 - 55) cm of water column, which explains the high frequency of gas reflux in the kidney and ascending urinary tract infections with the development of renal failure. That is shown in Figure 7.

Average basal pressure in the pouches depending on volume

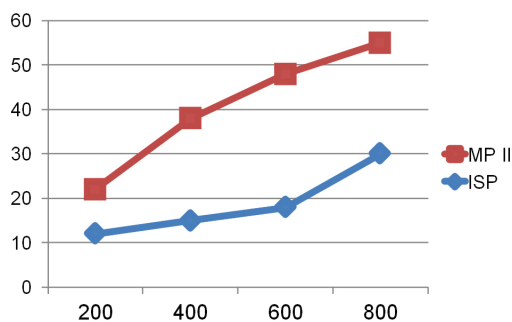


Fig. 7. Comparative characteristics of basal pressure levels depending on the pouch volume at 3 months after MP II and ISP

Day and night frequency of urinary/defecation was as one of the major characteristics of life quality and was evaluated at 3 months after surgery is shown in Table 5.

Comparative evaluation of urinary diversion after cystectomy by the new original method of ileosigmo-pouch and rectosigmoid urine excretion showed good functional results along with relatively low complications rate. The proposed method of the ISP creation decreases pressure in the colon, rate of metabolic acidosis and ureteral reflux.

Review of the literature showed that transrectal urinary diversion after RC results in a number of postoperative complications. Ureterosigmoidostomy leads to high pressure in the lumen of the pouch, gas reflux, CP, CFR, uremia and urosepsis [1, 2, 9]. Further surgical modifications of the transrectal urinary diversion methods resulted in the development of the transrectal urinary diversion method under Mainz pouch II, first described by Fisch M. and Hohenfellner R. in 1993 [1], but according to the literature and our own clinical experience, this type of surgery, in majority of cases leads to above mentioned complications too [1, 2, 6, 8, 9, 13, 16, 19].

Our study comparing transrectal methods of urinary diversion – ileosigmo-pouch and rectosigmoid pouch (Mainz pouch II) showed benefit in urination control and quality of life. The original method of the ileosigmo-pouch creation has certain advantages comparing to the rectosigmoid pouch.

Major advantages are: decreased pressure in the sigmoid colon in average to 15 ± 2.8 (12 - 18) cm of water column when filling the pouch from 300 to 900 ml, increase in pouch volume to 1030 ± 61.0 (970 - 1090) ml and reduction incidence of intestine-ureteral reflux. The ISP improved antireflux protection achieved by positioning of the undetubularized part of the ileal graft transversely to the pouch. This allows the creation of “wide” ureteroileoanastomoses and prevents disorder of urodynamics in the upper urinary tract. The presence of urine level in the undetubularized ileal graft prevents urine ureteric reflux, thus protects kidney function decreasing the incidence of pyelonephritis. The use of a segment of the ileal intestine as part of the pouch reduces the intensity of urine absorption and the probability of metabolic acidosis. Although disregard the efficacy of reflux prevention technique and urodynamics restoration, the indications and contraindications to transrectal urination should be strictly followed.

The data obtained in our study indicate the clinical efficacy of a new method of transrectal urinary diversion with the ISP formation, which allows to avoid metabolic acidosis, to increase the urinary pouch volume while decreasing the basal pressure in the ileosigmo-pouch that led to postoperative gas reflux which in turn, triggered the development of pyelonephritis CFR. The ISP reduces urination/defecation frequency comparing to the rectosigmo-pouch.

Conclusion. The ileosigmo-pouch creation - as a continent form of urinary diversion following cystectomy, may be a variant of urinary diversion for patients with urethra that cannot be used.

The creation of ISP and antireflux mechanism with the ileal segment of the small intestine allow to effectively restore urodynamics and storage function for urine. The ileosigmo-pouch is a possible and effective method of urinary diversion in invasive bladder cancer, and may be an attractive alternative to other forms of continental urinary diversion.

REFERENCES

- Simon J. Ectopiavesicae: operation for directing the orifices of the ureters into the rectum: temporary success; subsequent death; autopsy // Lancet. - 1852. - No.2. - P. 568-570.
- Fisch M, Wammack R, Muller SC, Hohenfellner R. The sigma rectum pouch (Mainz pouch II). // World. J. Urol. 1996; 14: 68-72.
- Pereverzev A.S. Bladder tumors. Kharkov: Fact, 2002. - P. 303.
- Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No.20 - “Cancer in Ukraine 2017-2018” - P. 58.
- Stakhovsky E.A. Indications and characteristics of cystectomy in bladder cancer // Archive of Clinical and Experimental Medicine. - 2005. - V. 14, No. 1. - P.107-110.
- E.O. Stakhovsky, O.A. Voilenko, P.S. Vukalovych, A.B. Kotov, Yu.V. Vitruk, V.A. Bitner. Immediate and long-term results of cystectomy with transrectal urinary diversion in patients with bladder cancer // Tavrida Medical and Biological Bulletin. - Volume 14, No.4, part 1 (56). - 2011. - P. 192 - 194.

7. Patent for invention 31326, Ukraine, IPC (2000) A61B 17/00. The method of ureteroileosigma pouch / E.O. Stakhovsky, O.A. Voilenko. No. 98084293. Application 06.08.1998; Published on 12/15/2000 – Bulletin No. 7-II.
8. B.B. Shutov, B.A. Atduyev, A.B. Stroganov, A.Yu. Salmin, M.B. Dyrdik, A.A. Bazayev. Outcomes of urinary diversion into the sigmoidal Mainz pouch II after radical cystectomy // Medical Almanac. Special issue. - 2008. - P. 116 - 120.
9. V.M. Popkov, A.N. Ponukalin, B.A. Gordeyeva. Outcomes of cystectomy and ureterosigmoidostomy Mainz pouch II in patients with bladder cancer // Bulletin of Medical Internet Conferences. Volume 6. Issue 2. - 2016. - P. 276 - 278.
10. The Mainz pouch II (Sigmarectum pouch) / M. Fisch, R. Wammack, S.C. Muller, R. Hohenfellner // J. Urol. - 1993. - Vol. 149. - P. 258-263.
11. Bricker E.M. Bladder substitution after pelvic evisceration // Surg. Clins. North Am. - 1950. - Vol. 30. - P.1511-1521.
12. Ferlay J. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2006. AnnOncol 2007; 18 (3): 581-592.
13. Fisch M. The Mainz pouch II (sigmarectum pouch) // J Urol. - 1993. - Vol. 149. P. 258-263.
14. Hautmann R.E. Urinary diversion: ileal conduit to neobladder // J. Urol. - 2003. - Vol. 169. P. 834-842.
15. Stein J.P. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J ClinOncol 2001; 19 (3): 75.
16. Fisch M, Wammack R, Muller SC, Hohenfellner R. The Mainz pouch II. Eur. Urol. 1994; 25: 7-15.
17. Fisch M, Wammack R, Steinbach F, Muller SC, Hohenfellner R. Sigma-rectum pouch (Mainz pouch II). Urol. Clin. North Am. 1993; 20: 561-9.
18. Le Duc A, Camey M, Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term follow-up. J Urol 1987; 137: 1156-8.
19. O.E. Stakhovsky, A.V. Tymoshenko, O.A. Voilenko, Yu.V. Vitruk, O.A. Kononenko, M.V. Pikul, E.O. Stakhovsky. Results of Mainz-pouch II transrectal urinary diversion from a single center. Journal of Urology No. 2, 2020; 93: 109-114.

SUMMARY

ILEOSIGMOID POUCH AS A URINARY DIVERSION APPROACH FOLLOWING RADICAL CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Stakhovskiy O., Tymoshenko A., Voilenko O., Kononenko O., Stakhovsky E.

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Goal - to determine efficacy of the Ileosigmo-pouch (ISP) as a method of transrectal urinary diversion in invasive bladder cancer (BC) treatment.

Retrospective analysis of clinical data of patients that undergone radical cystectomy (RC), followed by ISP method of urinary diversion. Study compared two groups of patients: the first group of 22 (23.6%) patients with ISP and the control group included 71 (76.4%) patients with Mainz pouch II (MP II) diversion. The groups were statistically comparable by major clinical parameters. Complication rates were evaluated with Clavien-Dindo classification.

There were no significant differences in the duration of surgery

procedure, - ISP 210 - 562 (380.4±38.4) minutes vs. 190 - 557 (311.3±49.5) minutes for MP II. Levels of intraoperative blood loss in both groups were comparable: 110 - 2850 (707.42±97.2) ml vs. 170 - 3000 (788.51±141.3) ml. Perioperative complications after ISP and MP II (1 (4.5%) vs. 6 (4.8%)) did not exceed 3 grade according to Clavien-Dindo. The frequency of postoperative chronic pyelonephritis (CP) was higher in MP II 26 (24.3%) vs. ISP 3 (15.7%). Gas reflux into the kidneys was observed only in MP II 18 (16.8%). Metabolic acidosis was revealed in 27 (25.2%) after MP II and in 2 (10.5%) after ISP. During the ISP formation comparing to MP II, the pouch volume increased in average up to 1000 ml vs. 750 ml., the pressure in a sigmoid colon decreases to 18 cm of water column against 35 cm wc. Urination/defecation frequency was improved in patients after ISP - every 3-4 hours during the day and 5-6 hours at night vs. MP II every 2-3 hours during the day and 3-4 hours at night.

The ISP method of urinary diversion in our study showed improvements of urodynamic parameters and eliminated the body metabolic disorders when compared to transrectal diversion with MP2. This viable option of diversion in patients with invasive bladder cancer who are not candidates for neobladder, but strongly afraid of cutaneous urinary stoma.

Keywords: Ileosigmo-pouch, radical cystectomy, bladder cancer.

РЕЗЮМЕ

ИЛЕОСИГМОРЕЗЕРВУАР - КАК МЕТОД ДЕРИВАЦИИ МОЧИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Стаховський А.Э., Тимошенко А.В., Войленко О.А., Кононенко А.А., Стаховський Э.А.

Национальный институт рака МЗ Украины, Киев, Украина

Цель исследования - оценка эффективности илеосигмо-резервуара, как оригинальной методики трансректального отведения мочи при лечении инвазивного рака мочевого пузыря.

Проведен анализ результатов клинического исследования эффективности методики создания илеосигмо-резервуара (ИСР) после радикальной цистэктомии (РЦ). Первую группу составили 22 (23,6%) больных, которым выполнено формирование ИСР, группу сравнения - 71 (76,4%) больной, которым проведена деривация Mainz-pouch II (MP II). Группы сопоставимы по основным клиническим параметрам. Оценку послеоперационных осложнений проводили согласно стандартам классификации хирургических осложнений по Clavien-Dindo.

Существенной разницы в продолжительности операции не отмечено: ИСР - 210-562 (380,4±38,4) мин. против 190-557 (311,3±49,5) мин. при MP II. Уровень интраоперационной кровопотери при формировании ИСР и MP II сопоставим: 110-2850 (707,42±97,2) мл против 170-3000 (788,51±141,3) мл. Интраоперационные осложнения после ИСР и MP II - 1 (4,5%) против 6 (4,8%) не превышали 3 ст. по Clavien-Dindo. Частота послеоперационного хронического пиелонефрита была выше при MP II - 26 (24,3%) против ИСР - 3 (15,7%). Газовый рефлюкс в почке наблюдался лишь при MP II - 18 (16,8%) случаев. Метаболический ацидоз выявлен у 27 (25,2%) пациентов после MP II и у 2

(10,5%) - после ИСР. При формировании ИСР в сравнении с МР II увеличивается объём резервуара, в среднем, до 1000 мл против 750 мл, уменьшается давление в сигмовидной кишке до 18 см.водн.ст. против 35 см.водн.ст. Улучшается частота мочеиспускания/дефекации: у пациентов после ИСР - каждые 3-4 часа в течение дня и 5-6 часов ночью, после МР II - каждые 2-3 часа в течение дня и 3-4 часа ночью.

Формирование ИСР способствует улучшению уродинамики по мочевыводящим путям и нивелированию метаболических расстройств организма в сравнении с трансректальным способом деривации по методике МР II.

რეზიუმე

ილეოსიგმორეზერვუარი, როგორც შარდის დერივაციის მეთოდი რადიკალური ცისტექტომიის შემდეგ პაციენტებში შარდის ბუშტის კუნთ-ინვაზიური კიბოთი

ა.სტახოვსკი, ა.ტიმოშენკო, ო.ვოილენკო, ა.კონონენკო, ე.სტახოვსკი

კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ილეოსიგმორეზერვუარის - როგორც შარდის ტრანსრექტული გამოყვანის ორიგინალური მეთოდის - ეფექტურობის შეფასება შარდის ბუშტის ინვაზიური კიბოს მკურნალობის დროს.

ჩატარებულია რადიკალური ცისტექტომიის შემდეგ ილეოსიგმორეზერვუარის შექმნის მეთოდის ეფექტურობის კლინიკური კვლევის შედეგების ანალიზი. პირველი ჯგუფი შეადგინა 22 (23,6%) პაციენტმა, რომელთაც ჩაუტარდა ილეოსიგმორეზერვუარის ფორმირება, შედარების ჯგუფი კი - 71 (76,4%) პაციენტმა, რომელთაც ჩაუტარდა Mainz-pouch II (MP II) დერივაცია. ჯგუფები შედარდა ძირითადი კლინი-

კური პარამეტრების მიხედვით. ოპერაციის შემდგომი გართულებების შეფასება განხორციელდა ქირურგიულ გართულებათა კლასიფიკაციის სტანდარტების მიხედვით Clavien-Dindo-თი.

ოპერაციის ხანგრძლივობის თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი განსხვავება არ აღინიშნა: ილეოსიგმორეზერვუარი - 210-562 (380,4±38,4) წთ vs 190-557 (311,3±49,5) წთ MP II-ის დროს. ინტრაოპერაციული სისხლის დანაკარგი ილეოსიგმორეზერვუარის ფორმირებისას და MP II-ის დროს განსხვავებულია: 110-2850 (707,42±97,2) vs 170-3000 (788,51±141,3) მლ; ინტრაოპერაციული გართულებები ილეოსიგმორეზერვუარის და MP II-ის შემდეგ - 1 (4,5%) vs 6 (4,8%) არ აღემატებოდა 3 სტ-ს Clavien-Dindo-თი. ოპერაციის შემდგომი ქრონიკული პიელონეფრიტის სიხშირე მეტი იყო MP II-ის დროს - 26 (24,3%) vs ილეოსიგმორეზერვუარის დროს - 3 (15,7%). გაზოვანი რეფლუქსი თირკმელში აღინიშნა მხოლოდ MP II-ის დროს - 18 (16,8%) შემთხვევა. მეტაბოლური აციდოზი განუვითარდა 27 (25,2%) პაციენტს MP II-ის შემდეგ და 2 (10,5%) პაციენტს ილეოსიგმორეზერვუარის ფორმირების შემდეგ. ილეოსიგმორეზერვუარის ფორმირების შემდეგ, MP II-სთან შედარებით, რეზერვუარის მოცულობა იზრდება, საშუალოდ, 1000 მლ-მდე vs 750 მლ, მცირდება წნევა სიგმაში - 18 მმ.წყლ.სვ-მდე vs 35 მმ.წყლ.სვ; უმჯობესდება შარდის გამოყოფის/დევეკაციის სიხშირე; პაციენტებში ილეოსიგმორეზერვუარის ფორმირების შემდეგ - 3-4 საათში ერთხელ დღის განმავლობაში და 5-6 საათში ერთხელ ღამით, MP II-ის დროს - 2-3 საათში ერთხელ დღის განმავლობაში და 3-4 საათში ერთხელ ღამით.

ილეოსიგმორეზერვუარის ფორმირება მეტად უწყობს ხელს უროდინამიკის გაუმჯობესებას შარდის გამოყვანის გზებში და ორგანიზმის მეტაბოლური დარღვევების ნიველირებას, შარდის დერივაციის ტრანსრექტულ მეთოდთან შედარებით MP II-ით.

ADIPOCYTOKINES LEPTIN AND ADIPONECTIN AS PREDICTORS OF GENERALIZED PERIODONTITIS ASSOCIATED WITH OBESITY

Maiborodina D., Antonenko M., Komisarenko Y., Stolyar V.

Bogomolets National Medical University, Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine

In recent years, according to the WHO, more than 1,9 billion people over the age of 18 are overweight, of whom more than 650 million are obese, with an annual trend. Today in Ukraine, 35–36% of men, 41% of women and 15–16% of children are obese or overweight, while there is a tendency to increase these indicators [6]. Obesity leads to a number of medical and social problems, in particular, metabolic disorders (type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome), cardiovascular pathology (hypertension, heart failure, stroke), respiratory pathology (bronchial asthma), impairment of reproductive function. In addition, obesity is an independent predictor of risk of death [6].

Studies in recent decades have noted that obese young people with generalized periodontitis have abnormalities in protein, fat and carbohydrate metabolism, which contributes to the early destruction of periodontal tissue and rapid tooth loss [2-4,6,7].

According to epidemiological studies conducted in Ukraine, more than half of the adult population is overweight, which is associated with low physical activity, eating disorders and an increase in the diet of high-calorie foods.

In the development of pathological changes in obesity, dysfunction of adipose tissue is important. It is known that adipocytes, structural units of adipose tissue, are the largest

component of endocrine tissue, which synthesizes a large number of biologically active substances - adipocytokines, among them - leptin and adiponectin. It is known that adipocytokines, adipose tissue hormones, have a direct effect on the condition of endothelial cells, myocytes, hepatocytes. In obese individuals, adipose tissue becomes infiltrated by mononuclear cells and is in a state of chronic inflammation.

Adipocytes and infiltrating macrophages, in turn, secrete tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), IL-6, resistin, plasminogen-1 activator inhibitor, angiotensinogen, which cause insulin resistance and enhance atherogenesis [3].

Leptin is a hormone of adipose tissue, of protein origin, which is secreted to a greater extent in adipocytes and in small quantities in muscles and placenta. It was discovered by J.M. Friedman in 1995. The name leptin comes from the Greek word "leptos", which means "thin" [7].

According to the literature, leptin controls appetite, through a signal of saturation in the hypothalamus through receptors in the central nervous system. In overweight and obesity, the increase in serum leptin is caused by the resistance of the hypothalamus to the indirect action of adipocytokine by the mechanisms of negative feedback or defects in transport across the blood-brain barrier [3]. Leptin is considered a pro-inflammatory cytokine having a structure similar to other pro-inflammatory cytokines - IL-6, IL-12 and granulocyte colony-stimulating factor. In the structure of monocytes and macrophages, leptin accelerates the synthesis of proinflammatory cytokines - tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), IL-6 and IL-12 [4].

Adiponectin reduces insulin resistance in both adipose tissue, liver and muscle, and increases insulin sensitivity. In obese people, lower levels of adiponectin are associated with metabolic syndrome, endocrine and cardiovascular disease. Adiponectin levels are an independent risk factor for cardiovascular disease. It is believed that the concentration of adiponectin has a clear negative correlation with the atherogenic factor, the level of triglycerides, Apo-B, the level of pro-inflammatory cytokines.

Adiponectin has an anti-inflammatory effect. This adipokine itself reduces the level of pro-inflammatory cytokines, inhibits the pro-inflammatory functions of macrophages and CD4 + lymphocytes, reduces adhesion. Adiponectin is involved in protecting the endothelium, both from disease damage and from age-related damage. It reduces the adhesion of monocytes, inhibits the proliferation of smooth muscle cells in the vascular wall, which is realized in a powerful anti-atherogenic effect. Adiponectin stimulates the formation of nitric oxide (NO), inhibits the activation of endothelial cells, inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules.

The purpose of the study was to study the changes in serum leptin and adiponectin in patients with generalized periodontitis on the background of obesity.

Material and methods. The study involved 94 people aged 19 to 35 years. Among them: 32 patients with generalized periodontitis on the background of overweight (19 men and 13 women; group 2), 40 patients with generalized periodontitis and obesity (21 men and 19 women; group 3), and the control group - 22 almost healthy individuals of the same age category (group 1). In the diagnosis of periodontal lesions used standard algorithm of clinical and radiological examination and classification MF Danilevsky (1994). The research was conducted with informed consent in accordance with the

requirements of the Commission on Bioethical Expertise. All patients were familiar with the goals and objectives of the study and voluntarily signed an informed consent.

The inclusion criteria were: age (19-35 years), overweight patients (body mass index ≥ 25 kg/m²) and obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²).

Exclusion criteria were acute inflammatory diseases and exacerbations of chronic inflammatory diseases at the time of the study, severe somatic diseases that interfere with examination (acute myocardial infarction, acute cerebrovascular disorders, malignancies, etc.), and the formal absence of diagnosed affective disorders.

The content of leptin and adiponectin in the serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ELISA. The study was performed by analyzing venous blood (2 ml) in a BD Vacutainer tube and then centrifuging on LDN and Mediagnost GmbH analyzers and test systems (Germany).

Leptin values in the range of 3,7-11,1 ng/ml for women and 2,0-5,6 ng/ml for men were considered normative. Reference values for adiponectin: low risk of insulin resistance: more than 10,0 mcg/ml; high risk of insulin resistance: up to 4,0 mcg/ml. These values are indicated for patients with normal BMI.

Statistical analysis of the study results was performed using Microsoft Excel using Student's t-test.

Results and discussion. The highest level of serum leptin was found in obese patients. In groups 1 and 2, the values of serum leptin concentrations were significantly higher than in the control group and exceeded the normal value (table 1). The concentration of leptin in the serum of obese individuals was 85% higher than the control group with normal BMI. The level of leptin in the subgroup of obese women was significantly higher than in men (table 2). Therefore, the results of the study show that the concentration of leptin in obese patients is much higher than normal, which indicates hyperleptinemia. According to most authors, hyperinsulinemia stimulates the release of leptin, which indirectly inhibits the secretion of insulin by the pancreas. Decreased sensitivity to insulin leads to its increase, which, in turn, increases the content of leptin in the serum by reduced regulation of leptin receptors in the hypothalamus [4,5].

According to the results of our studies, which are shown in tables 1, 2, the level of leptin in the serum of the subjects increased with increasing BMI. By overweight (group 2) of normal weight leptin levels exceeded those of normal body weight (group 1) by 2,5 times.

The rates of obese patients were 6,8 times higher than those of normal weight. The concentration of leptin in obesity outweighed the value in excess body weight by 2,7 times.

Thus, hyperleptinemia in obese patients may be due to hyperinsulinemia or insulin resistance. Another cause of hyperleptinemia in such patients may be a compensatory increase in its concentration in the blood, as the body's response to reduced sensitivity of leptin receptors in obese patients. Our study showed that the deepening of destructive processes in the periodontal tissues of obese patients correlated with an increase in the concentration of leptin in blood plasma. This pattern may be due to the fact that leptin acts on periodontal tissues as a pro-inflammatory cytokine, maintaining a state of chronic inflammation in the periodontium.

Table 1. Serum leptin concentrations in patients with generalized periodontitis with concomitant overweight (group 2), in patients with generalized periodontitis on the background of obesity (group 3) and the control group (group 1), ng/ml

Indicator	Control group (n=22)	2 group (n=32)	3 group (n=40)
Leptin	6,5 (5,2;11,3)	16,5 (10,5;23,5)*	44,5 (27,2;61,8)* ¹²

* $p < 0,05$; the difference of indicators is probable in comparison with such - (*) in 1 group; (1) in group 2; (3) in group 3

Table 2. Serum leptin concentrations in patients with generalized periodontitis with concomitant overweight (group 2), in patients with generalized periodontitis on the background of obesity (group 3) and control group (group 1), depending on gender, ng/ml

Indicator	Control group (n=22)		2 group (n=32)		3 group (n=40)	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
Leptin	4,5 (3,2;9,6)	8,5 (4,1;12,8)	16,7* (9,2;22,8)	21,3* (15,7;26,9)	43,2* ¹² (38,7;47,7)	49,6* ¹² (45,7; 53,5)

* $p < 0,05$; the difference of indicators is probable in comparison with such - (*) in 1 group; (1) in group 2; (3) in group 3

Table 3. Serum adiponectin concentrations in patients with generalized periodontitis with concomitant overweight (group 1), in patients with generalized periodontitis on the background of obesity (group 2) and the control group, mcg/ml

Indicator	Control group (n=22)	2 group (n=32)	3 group (n=40)
Adiponectin	57,4 (35,3;69,5)	36,9 (18,7;44,3)*	9,5 (6,2;12,7)* ¹²

* $p < 0,05$; the difference of indicators is probable in comparison with such - (*) in 1 group; (1) in group 2; (3) in group 3

According to the results of our studies, shown in table 3, the content of adiponectin in the serum of the subjects decreased with increasing BMI. At normal weight, the level of adiponectin was 1,5 times higher than that of overweight patients and 6 times higher than that of obese patients. The concentration of adiponectin in excess body weight exceeded the value in obesity by 3,9 times.

Such a significant decrease in the concentration of adiponectin in obese patients compared with patients in the control group, in our opinion, leads to an increase in the activity of proinflammatory cytokines in such patients, which can deepen the progression of periodontal disease in obesity.

Obesity is accompanied by the accumulation of excess fat in the body, that leads to reduced life expectancy and is associated with many pathological conditions. Obesity undoubtedly affects the condition of tissues periodontium, changing the functions of monocytes, macrophages and T-lymphocytes [2].

There are various ways of interaction between obesity and disease periodontal tissues [6], however, these pathways are insufficiently studied. We know that cytokines and adipose tissue hormones can affect the development and progression of periodontal disease [6]. Prevalence of periodontitis, among The number of obese people is much higher than among those without obesity [2]. High concentration of high density lipoproteins and triglycerides in plasma increase the risk of development and rapid progression of periodontitis [3]. Adiponectin, due to its useful functions, supports regeneration periodontium, has a healing effect [5]. It is known that the level of leptin in serum in periodontitis increases [3], but the relationship between obesity and periodontitis in terms of simultaneous exposure to both leptin and adiponectin is currently understudied. The scientific novelty of our work is in the simultaneous comprehensive assessment of the content leptin and adiponectin in the serum of patients with normal weight, overweight and obese patients.

The results of our research also confirm a significant increase serum leptin content in obese patients compared with individuals with normal weight and overweight people. Simultaneously with an increase in the concentration of leptin by us in obese

individuals was detected a sharp decrease in the concentration of adiponectin in blood plasma compared with

people with normal weight and people with overweight. So, in our opinion, periodontal tissues in obese people are, on the one side, under the effect of high leptin content that can increase synthesis pro-inflammatory cytokines, and on the other, are deprived of regenerative influence adiponectin due to its reduced content. This leads to the development of and rapid progression of periodontal disease in obese individuals.

Conclusions. The conducted research allows to draw a conclusion that in the blood serum of patients with generalized periodontitis on the background of overweight and obesity there is an imbalance of adipokines leptin and adiponectin. The obtained data are consistent with the literature, according to which, an increase in BMI is accompanied by an increase in leptin production and a decrease in adiponectin levels. These disorders were more pronounced in patients with generalized periodontitis on the background of obesity. Such an imbalance in adipose tissue may stimulate the production of pro-inflammatory cytokines and contribute to the progression of periodontal disease in such patients.

REFERENCES

- Atabay VE, Lutfioglu M. Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study. // J Periodontal Res. 2017 Feb;52(1):51-60. doi: 10.1111/jre.12368.
- Chaffee BW, Weston SJ. Association between chronic periodontal disease and obesity: A systematic review and meta-analysis. // J Periodontol. 2010 Dec;81(12):1708-24. doi: 10.1902/jop.2010.100321.
- Karthikeyan B.V., Pradeep A.R. Gingival crevicular fluid and serum leptin: their relationship to periodontal health and disease. // J Clin Periodontol. 2007 Jun;34(6):467-72. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01078.x.
- Keski-Rahkonen A1, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. // Curr Opin Psychiatry. 2016 Nov; 29(6):340-5. doi: 10.1097/YCO.0000000000000278.

5. Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, et al. Lifetime and 2-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. // BMC Med. 2017 Jan 17;15(1):12. doi:10.1186/s12916-016-0766-4.

6. Moura-Grec P.G., Marsicano JA. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. // Cien Saude Co-

let. 2014 Jun;19(6):1763-72. doi: 10.1590/141381232014196.13482013.

7. Ulfvebrand S, Birgegård A, Norring C, Högdahl L, Von Hausswolff-Juhlin Y. Psychiatric comorbidity in women and men with eating disorders results from a large clinical database. // Psychiatry Res. 2015 Dec 15;230(2):294-9. doi: 10.1016/j.psychres.2015.09.008.

SUMMARY

ADIPOCYTOKINES LEPTIN AND ADIPONECTIN AS PREDICTORS OF GENERALIZED PERIODONTITIS ASSOCIATED WITH OBESITY

Maiborodina D., Antonenko M., Komisarenko Y., Stolyar V.

Bogomolets National Medical University, Institute of Postgraduate Education, Department of Dentistry, Kyiv, Ukraine

In recent years, according to the WHO, more than 1.9 billion people over the age of 18 are overweight, of whom more than 650 million are obese, with an annual trend. Studies in recent decades have shown that obese young people with generalized periodontitis have abnormalities in protein, fat and carbohydrate metabolism, which contributes to the early destruction of the periodontal tissue complex and rapid tooth loss.

The aim of our study was to examine changes in serum leptin and adiponectin in patients with generalized periodontitis on the background of obesity.

The study involved 94 people aged 19 to 35 years. Patients were divided into 3 groups: 32 patients with generalized periodontitis on the background of overweight, 40 patients with generalized periodontitis and obesity, and the control group - 22 healthy individuals of the same age category. The content of leptin and adiponectin in the serum was determined by enzyme-

linked immunosorbent assay (ELISA) ELISA. The study was performed by analyzing venous blood (2 ml) in a BD Vacutainer tube and then centrifuging on LDN and Mediagnost GmbH analyzers and test systems (Germany).

Studies allow us to conclude that in the serum of patients with generalized periodontitis on the background of overweight and obesity there is an imbalance of adipokines leptin and adiponectin. The obtained data are consistent with the literature, according to which, an increase in BMI is accompanied by an increase in leptin production and a decrease in adiponectin levels. These disorders were more pronounced in patients with generalized periodontitis on the background of obesity. Such an imbalance in adipose tissue may stimulate the production of pro-inflammatory cytokines and contribute to the progression of periodontal disease in such patients.

Keywords: generalized periodontitis, obesity, leptin, adiponectin, BMI.

РЕЗЮМЕ

АДИПОЦИТОКИНЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ

Майбородина Д.Д., Антоненко М.Ю., Комиссаренко Ю.И., Столяр В.Г.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Институт последипломного образования, кафедра стоматологии, Киев, Украина

В последние годы, по данным ВОЗ более 1,9 млрд. лиц в возрасте старше 18 лет имеют избыточный вес, из них более 650 млн. страдают от ожирения, при этом имеется тенденция к ежегодному росту этих показателей. Исследования последних десятилетий показали, что у молодых лиц с ожирением, больных генерализованным пародонтитом, выявляются отклонения в белковом, жировом и углеводном обменах, что способствует раннему разрушению комплекса тканей пародонта и быстрой потере зубов.

Целью исследования явилось определение изменений показателей лептина и адипонектина в сыворотке крови больных генерализованным пародонтитом на фоне ожирения.

В исследовании приняли участие 94 больных в возрасте от 19 до 35 лет, которые разделены на 3 группы: 32 пациента - с генерализованным пародонтитом на фоне избыточной массы тела, 40 - с генерализованным пародонтитом и ожирением и контрольная группа - 22 практически здоровых лица той же возрастной категории.

Содержание лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA путем забора венозной крови (2 мл) в пробирку типа BD Vacutainer и дальнейшего центрифугирования на анализаторах и тест-системах LDN и Mediagnost GmbH (Германия).

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что в сыворотке крови больных генерализованным пародонтитом на фоне избыточной массы тела и ожирения отмечается дисбаланс лептина и адипонектина. Полученные данные идентичны литературным, согласно которым повышение индекса массы тела сопровождается увеличением продукции лептина и снижением уровня адипонектина. Эти нарушения более выражены у больных генерализованным пародонтитом на фоне ожирения. Такой дисбаланс жировой ткани, по всей вероятности, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и способствует прогрессированию заболеваний тканей пародонта.

რეზიუმე

ადიპოციტოკინები, როგორც სიმსუქნესთან ასოცირებული გენერალიზებული პაროდონტიტის განვითარების პრედიქტორები

დ.მაიბორდინა, მანტონენკო, ი.კომისარენკო, ვ.სტოლიარი

ა.ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, დიპლომის შემდგომი განათლების ინსტიტუტი, სტომატოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

ჯანმრთელობის მონაცემების მიხედვით, უკანასკნელ წლებში 18 წელზე მეტი ასაკის 1,9 მილიარდ ადამიანს ჭარბი წონა აქვს, მათგან 650 მილიონ ადამიანზე მეტს აღეწევს სიმსუქნე; ამასთან, სახეზეა ამ მანქანების ეოველწლიური მატების ტენდენცია. ბოლო ათწლეულის კვლევებით ნაჩვენებია, რომ სიმსუქნით და პაროდონტიტით დაავადებულ ახალგაზრდა პირებში აღინიშნება ცილოვანი, ცხიმოვანი და ნახშირწყლოვანი ცვლის დარღვევები, რაც ხელს უწყობს პაროდონტის ქსოვილის ადრეულ რღვევას და კბილების დაკარგვას.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლეპტინის და ადიპონექტინის მაჩვენებლების ცვლილებების განსაზღვრა გენერალიზებული პაროდონტიტით პაციენტების სისხლში სიმსუქნის ფონზე.

კვლევაში მონაწილეობა მიიღო 19-35 წლის ასაკის 94 პაციენტმა, რომლებიც დაიყო სამ ჯგუფად: 32 პაციენტი – გენერალიზებული პაროდონტიტით და სხეულის ჭარბი წონით, 40 – გენერალიზებული პაროდონტიტით და სიმსუქნით, საკონტროლო ჯგუფი - იგივე ასაკობრივი ჯგუფის 22 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი.

ლეპტინის და ადიპონექტინის შემცველობა სისხლის შრატში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული ანალიზით, ვენური სისხლის (2 მლ) აღებით და მოთავსებით BD Vacutainer ტიპის სინჯარაში, შემდგომი ცენტრიფუგირებით LDN და Mediagnost GmbH (გერმანია) ანალიზატორებსა და ტესტ-სისტემებზე.

კვლევის შედეგები იძლევა საფუძველს დასკვნისათვის, რომ გენერალიზებული პაროდონტიტის, სხეულის მასის სიჭარბის და სიმსუქნის მქონე პაციენტების სისხლში აღინიშნება ლეპტინისა და ადიპონექტინის დისბალანსი. მიღებული შედეგები ესადაგება ლიტერატურის მონაცემებს იმის შესახებ, რომ სხეულის მასის ინდექსის მატებას თან ახლავს ლეპტინის პროდუქციის ზრდა და ადიპონექტინის დონის შემცირება. ეს დარღვევები გენერალიზებული პაროდონტიტის მქონე პაციენტებში სიმსუქნის ფონზე მეტადაა გამოხატული. ასეთი დისბალანსი ცხიმოვან ქსოვილში, დიდი ალბათობით, ასტიმულირებს პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციას და ხელს უწყობს პაროდონტის ქსოვილების დაავადებათა პროგრესირებას.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СУБКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Ивашук Ю.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования» МЗ Украины

Артериальная гипертония (АГ) - распространенное заболевание, одна из ведущих причин смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения [1]. Больные гипертонической болезнью (ГБ) в большей степени подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям (инсульт, ишемическая болезнь сердца - ИБС) и смертности, чем лица без ГБ [2]. Риск развития ССЗ у лиц с ГБ определяется не только уровнем артериального давления (АД), но и наличием поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), поражение почек, атеросклероз сосудов, а также ассоциированных клинических состояний (ССЗ, сахарный диабет) и факторов риска ССЗ. Исследования последних десятилетий свидетельствуют о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности больных гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом.

Ревматоидный артрит - одно из самых распространенных в мире аутоиммунных заболеваний, приводящий к ранней инвалидизации, в связи с чем актуальность совершенствования подходов к клинической тактике ведения таких па-

циентов очевидна [3]. Своевременное и адекватное лечение коморбидных состояний способно улучшить прогноз жизни и снизить риск развития осложнений.

В большинстве случаев коморбидная патология приводит к быстрому развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), в основе которой лежит диастолическая дисфункция гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ) при его нормальной фракции выброса. [2]. Регресс гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) на фоне лечения ГБ может способствовать не только предотвращению развития ХСН, но и снижению комбинированного риска сердечно-сосудистых событий [5]. Современные требования к антигипертензивной терапии включают в себя не только нормализацию АД, но и органопротекторное действие за счет влияния на нейрогуморальные системы - симпатoadrenalную, ренин-ангиотензиновую [6]. Влияние на нейрогуморальное звено патогенеза (поражение органов-мишеней) доказано для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Однако предполагается, что АРА обеспечивают более выраженное органопротекторное действие [3].

текторное действие [7,11]. В украинских рекомендациях по ведению больных ГБ за 2018 г. указано, что иАПФ и АРА более эффективны в отношении регресса ГЛЖ, в том числе за счет влияния на развитие миокардиального фиброза [8].

Одним из основных факторов развития ССЗ при ГБ и РА принято считать дислипидемию. ГБ ассоциируется с повышением уровня именно атерогенных фракций липидов и ранним развитием атеросклероза [4,9]. При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и в большей степени «антиатерогенных» липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что приводит к увеличению индекса атерогенности [10], поэтому как АГ, так и РА по сей день считаются независимыми предикторами развития атеросклеротического поражения сосудов [11]. В настоящее время остается открытым вопрос изучения диагностики коморбидных сердечно-сосудистых состояний у больных ревматоидным артритом с целью усовершенствования диагностики и медикаментозной коррекции субклинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Целью исследования явилось определить особенности суточного профиля артериального давления, липидного спектра крови, особенности ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом и оценить эффективность применения средних доз розувастатина для коррекции дислипидемии у данной группы больных.

Материал и методы. Обследовано 70 больных в возрасте 40-65 лет (средний возраст - 54,88±0,96 г.), которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении КУ Городской клинической больницы №10».

У 50 пациентов, составивших основную группу, обнаружена ГБ в сочетании с РА, которые по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) имели ГЛЖ. Диагноз АГ устанавливали согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии 2018 г., а диагноз РА - согласно классификации ассоциации ревматологов Украины и диагностических критериев американского колледжа ревматологов - ACR/EULAR 2010 г.

Критериями включения в исследование явились: возраст 40-65 лет; наличие верифицированного диагноза АГ II стадии, 1-2-й степени; наличие верифицированного диагноза РА; стабильная базисная терапия по поводу РА продолжительностью >6 мес. и АГ в течение ≥1 мес.; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: возраст >65 лет; вторичные формы АГ; эндокринные заболевания; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); ИБС; сердечная недостаточность; нарушение ритма сердца (частая экстрасистолия, фибрилляция предсердий); заболевания почек; нарушение функции печени (уровни билирубина и/или печеночных ферментов в 2 и более раз выше нормы); ангионевротический отек в анамнезе.

У 50 больных основной группы выявлена ГБ II ст., из них 30 женщин и 20 мужчин в возрасте 40-65 лет (средний возраст 52,7±1,2 г.), средняя продолжительность ГБ составила 15,3±1,2 лет, средний индекс массы тела - 29,5±0,5 кг/м², АД - 159,7±2,6/101,1±1,5 мм рт. ст.

На протяжении всего срока исследования пациенты придерживались базисной антигипертензивной терапии с применением сартанов, антагонистов кальция, диуретиков, гиполипидемических препаратов. В качестве базисной терапии

РА метотрексат получали 26 (52%) больных, средняя доза метотрексата составила 12,13±3,56 мг/нед, средняя продолжительность лечения - 5,06±2,74 г. Глюкокортикоиды получали 14 (28%) больных, средняя суточная доза из расчета на метилпреднизолон на момент исследования составила 6,05±2,83 мг, средняя продолжительность лечения - 4,16±2,52 г.

Больные разделены на 2 подгруппы: первую подгруппу составили 25 больных ГБ в сочетании с РА, которые принимали валсартан в дозе 80 мг, индапамид 1,5 мг, розувастатин 20 мг; вторую подгруппу - 25 больных, принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, амлодипин в дозе 5 мг, розувастатин в дозе 20 мг. В контрольную группу (сравнения) вошли 20 пациентов с АГ без РА, сопоставимые по полу и возрасту с основными группами (3 мужчин, 17 женщин, средний возраст - 55,65±1,19 г.).

В начале и конце исследования всем пациентам проводилась лабораторная диагностика крови, включающая и биохимические показатели (С-реактивный белок, ревматоидный фактор, мочевая кислота, скорость клубочковой фильтрации, уровень суточной протеинурии). Особое внимание уделяли анализу липидограммы и суточному мониторингу АД. Переносимость терапии оценивали на основании субъективных ощущений пациентов и данных суточного мониторинга АД. Суточный мониторинг АД проводили в стационарных условиях с помощью системы мониторинга артериального давления АВРМ-4, фирмы Meditech, Венгрия. Измерения осуществляли каждые 15 мин в дневной период и каждые 30 мин в ночное время.

Анализировали следующие параметры: среднесуточные, среднедневные, средненочные значения САД, ДАД, степень ночного снижения АД (СНС АД), дневную и ночную вариабельность САД и ДАД.

Оценку структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ проводили методом эхокардиографии (ЭХО-КГ) с определением размеров полостей, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 0,80,8 \times (1,4 \times (\text{КДРЛЖ} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}) - 3 - (\text{КДРЛЖ})^3 + 0,6$$

и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ, г/м²). По ГЛЖ принимались ИММЛЖ >100 г/м² у женщин и >120 г/м² у мужчин.

Ремоделирование ЛЖ оценивали по относительной его толщине (ОТЛЖ) - отношению суммы толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и ТЗС до конечного диастолического размера ЛЖ. За норму считали показатель относительной толщины стенки (ОТС) <0,45. Выделяли следующие виды ремоделирования: концентрическое - нормальный индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ТЗС >0,45; концентрическая гипертрофия - увеличение ИММЛЖ и ТЗС >0,45; эксцентрическая гипертрофия - увеличение ИММЛЖ при нормальной ТЗС <0,45.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistical 10 for Windows. При проведении параметрического анализа использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непарный непараметрический метод анализа Манна Уитни. Оценку динамики на фоне лечения проводили с использованием парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Для выявления взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ

применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену и множественный регрессионный анализ. Использовали общепринятые критерии достоверности. Результаты представлены в виде $M \pm m$, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе результатов проведения СМАД установлено увеличение уровня среднего САД и среднего ДАД в дневном промежутке у 36 (72%) больных первой подгруппы и 31 (62%) больного второй подгруппы (таблица 1). В ночное время эти показатели установлены у 33 (66%) и 29 (58%) больных, соответственно.

Степень ночного снижения САД и ДАД была ниже нормы у 24 (48%) и 19 (38%) больных основной группы и у 5 (10%) и 3 (6%) больных группы сравнения. Абсолютные показатели степени ночного снижения были достоверно ниже у больных с сопутствующим РА ($p < 0,05$), таблица 2.

Среднесуточные показатели САД и ДАД достоверно не отличались от показателей группы сравнения, при этом больные ГБ в сочетании с РА имели достоверно более высокий уровень средненочного САД и ДАД в сравнении с больными без сопутствующего РА ($p < 0,05$; таблица 3).

Среднесуточная вариабельность САД и ДАД превышала нормативные значения у большинства пациентов с сопутствующим РА - 32 (64%) и 29 (58%), соответственно, и была достоверно выше, чем в группе сравнения - 6 (12%) и 4 (8%), соответственно ($p < 0,05$).

Установлены корреляционные связи между уровнями среднесуточных САД, ДАД, вариабельности САД, ДАД и уровнем активности воспалительного процесса DAS28 при РА ($r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,40$, $p < 0,05$; $r = 0,39$, $p < 0,05$; $r = 0,43$, $p < 0,05$, соответственно).

Среди обследованных больных РА сероположительный вариант заболевания установлен у 40 (80%), серонегативный - у 5 (10%) больных.

Анализ влияния 24-недельной монотерапии валсартаном в дозе 80 мг/сут на уровень и суточный профиль АД выявил статистически значимое снижение артериального давления на $14,1 \pm 2,2/8,2 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($P < 0,01$), среднесуточных значений АД САД (24) на $15,1 \pm 2,4$ ммрт. ст. ($P < 0,001$), ДАД (24) на $9 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($P < 0,001$), дневных и ночных средних значений и показателей САД и ДАД. Вариабельность АД и изначально нормальный суточный профиль на фоне лечения не изменялись. Нормализация АД наблюдалась у 17 (50%) больных, а по данным СМАД - у 44,1% больных в дневные часы и у 29,4% - в ночные.

В группе больных, не достигших целевого уровня офисного АД на фоне 24-недельной монотерапии валсартаном, отмечено снижение средних значений САД и ДАД и увеличение частоты концентрической гипертрофии ЛЖ (93,7%) - наиболее прогностически неблагоприятный тип.

Добавление индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, улучшению суточного ритма АД и сохранению нормальной степени ночного снижения АД.

Анализ 24-недельной монотерапии амлодипином (средняя доза 5 мг/сут) и индопамидом у 15 больных показал снижение АД на $24,1 \pm 3,6/15,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и его нормализацию у 9 (60%) из 15 больных. По данным СМАД выявлено значительное снижение САД и ДАД в течение 24 часов как в дневное, так и ночное время. Целевой уровень 24-часового АД достигнут у 6 (40%) больных.

Таблица 1. Суточный мониторинг АД у пациентов с ГБ+РА, средненежные показатели

Показатель днем, мм рт.ст.	ГБ+РА, n=50	ГБ, n=20	Норма
ССАД	141 (136-146)	133 (131-134) *	< 135
СДАД	78 (74-84)	76 (72-78) *	< 85
ВСАД	10 (9-12)	12 (4-21) *	< 15,5
ВДАД	11 (9-14)	13 (11-14) *	< 13,3

* - $p < 0,05$

Таблица 2. Суточный мониторинг АД у пациентов с ГБ + РА, средненочные показатели

Показатель ночью, мм рт.ст.	ГБ+РА, n=50	ГБ, n=20	Норма
ССАД	126 (119-130)	110 (107-119) *	< 120
СДАД ночь	67 (65-72)	64 (64-67)*	< 70
ВСАД ночь	6 (4-7)	8 (3-10)*	< 14,8
ВДАД ночь	11 (10-15)	12 (11-13)*	< 11,2

* - $p < 0,05$

Таблица 3. Суточный мониторинг АД у пациентов с ГБ + РА, среднесуточные показатели

Показатель мм рт.ст.	ГБ+РА, n=50	ГБ, n=20	Норма
ССАД 24	135 (131-142)	132 (130-133)*	< 130
СДАД 24	76 (74-82)	75 (71-77)*	< 80
ВСАД 24	10 (9-15)	15 (9-18)*	< 15,2
ВДАД 24	14 (12-15)	15 (13-16)*	< 12,3
СНС САД 24%	9 (7-12)	17 (9-19)*	10-22
СНС ДАД 24%	11 (9-13)	13 (12-14)*	10-22

* - $p < 0,05$

Таблица 4. Влияние терапии валсартаном в комбинации с индапамидом на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ у больных ГБ + РА (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения	Дельта %	р
ТМЖП, см	1,22±0,02	1,15±0,02	-5,4±0,9	<0,001
ТЗС, см	1,15±0,02	1,08±0,02	-6,2±1,2	<0,001
КДР, см	5,11±0,08	4,97±0,07	-2,6±0,7	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	124,±5,9	108,2±5,4	-12,8±1,0	<0,001
ОТС	0,46±0,01	0,44±0,01	-4,5±2,0	<0,001

* - $p < 0,05$

Таблица 5. Влияние терапии амлодипином в комбинации с индапамидом на структурно-функциональное состояние ЛЖ

Показатель	До лечения	После лечения	Дельта%	Р
ТМЖП, мм	1,23±0,02	1,22±0,23	-1,6±1,3	нд
ТЗС, мм	1,19±0,02	1,14±0,02	-5,1±0,8	<0,001
КДР, см	5,29±0,1	5,2±0,1	-1,4±1,6	нд
ИММЛЖ, г/м ²	133,1±3,0	124,7±3,8	-6,7±2,4	<0,05
ОТС	0,46±0,01	0,45±0,01	-5,1±2,2	нд

* - достоверность различий $p < 0,05$

Таблица 6. Показатели липидограммы больных основной и контрольной групп

Показатель	I подгруппа до лечения n=25	I подгруппа ч/з 24 нед. лечения n=25	II подгруппа до лечения n=25	II подгруппа ч/з 24 нед. лечения n=25	Контрольная группа n=20
ОХС, ммоль/л	5,7±1,8	4,66*	5,56±1,5	5,21	5,31±1,2
ЛПНП	3,4±1,6	2,7±1,5*	3,37±1,2	3,89±1,64	3,21±1,7
ЛПВП	1,25±1,4	1,06±1,4*	1,25±1,4	1,24±1,3	1,22±1,4
ТГ	1,63±1,6	1,34±1,2*	1,57±1,2	1,47±1,4	1,61±1,6
DAS28, баллы	2,64	1,56*	2,61	2,19	2,56

* - $p < 0,05$

Вариабельность САД и ДАД на фоне терапии амлодипином не менялась. Терапия амлодипином не изменила суточного ритма АД и СНС САД и в целом по группе оставалась недостаточной. Монотерапия валсартаном в комбинации с индапамидом привела к уменьшению ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ, конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ, сопровождалась уменьшением ОТС ЛЖ и улучшением его геометрии. Снижение ИММЛЖ происходило за счет уменьшения ТЗС ЛЖ ($r=0,52$, $p<0,01$) и ТМЖП ($r=0,44$, $p<0,05$; таблица 2).

Терапия амлодипином привела к достоверному уменьшению ТЗС и ИММЛЖ более чем на 10%, в основном, за счет уменьшения КДР (таблица 3). Уменьшение ОТС выявлены у 10 (66,7%) больных, увеличение - у 5 (13,3%) больных, нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ - у 3 (20%).

Терапия валсартаном в комбинации с индапамидом привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ - у 8 (33%) больных. У 24 (25%) больных с концентрической ГЛЖ произошла нормализация ИММЛЖ и геометрии ЛЖ, у 4 (17%) больных ГЛЖ стала эксцентричной, у 1 (4%) - перешла в концентрическое ремоделирование, у 10 (54%) - осталась без изменений.

При корреляционном анализе динамики ИММЛЖ на фоне терапии амлодипином выявлена связь с уменьшением КДР ($r=0,85$; $p<0,0001$). Таким образом, терапия амлодипином привела к регрессу ГЛЖ преимущественно за счет уменьшения КДР.

Определение липидного профиля у пациентов выявило повышенный уровень триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина (ОХС) по классификации АТР III у 28 (56%), 22 (44%) пациентов основной группы и 20 (40%) больных контрольной группы, соответственно. Пониженный уровень ХС ЛПВП отмечен у 21 (42,86%) больного. Установлены корреляционные связи между уровнями ХС ЛПНП и показателем активности воспалительного процесса DAS28.

На фоне терапии розувастатином в основной группе целевой уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ достигнут у 15 (30%), 13 (26%) и 11 (22%) пациентов, соответственно, в группе сравнения - у 9 (45%), 6 (30%) и 5 (25%) пациентов, соответственно.

К концу наблюдения в I подгруппе уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ снизился на 16,04% ($p<0,05$), 26,16% ($p<0,01$) и 24,44% ($p<0,05$), соответственно, в сравнении с их исходными данными. Во II подгруппе показатели ОХС, ХС ЛПНП увеличились на 0,74% и 4,62%), соответственно ($p<0,05$, таблица 6). Значительных побочных эффектов при применении розувастатина не отмечено.

Результаты проведенного исследования показали, что у больных ГБ в сочетании с РА выявлено повышение уровня среднечасовых и среднедневных показателей суточного АД. Анализ влияния 24-недельной монотерапии валсартаном в дозе 80 мг/сут на уровень артериального давления и суточ-

ный профиль АД показал статистически значимое снижение артериального давления, средних значений САД и ДАД и увеличение частоты концентрической гипертрофии ЛЖ (93,7%) - прогностически наиболее неблагоприятного типа.

Монотерапия валсартаном в комбинации с индапамидом привела к уменьшению ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ, а также ОТС ЛЖ и улучшением его геометрии.

Добавление индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, улучшению суточного ритма АД, сохранению нормальных значений ночного снижения АД и увеличению числа больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%.

После лечения розувастатином в дозе 20 мг в сутки повышенные показатели фракций холестерина снизились, что положительно повлияло на состояние больных и позволило использовать такую схему медикаментозной коррекции в будущем.

С учетом выявленных особенностей суточного профиля артериального давления у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом, в дальнейшем представляется целесообразным более детальное изучение особенностей ремоделирования не только миокарда левого желудочка но и артериальных сосудов данной коморбидной патологии на фоне различных схем лечения гипотензивными препаратами.

Особое внимание привлекают изменения уровня иммунно-воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, и ФНП α) у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией до и после лечения гипотензивными препаратами с включением средних доз розувастатина для коррекции дислипидемии.

За последние годы исследуется включение L-аргинина в комплексную терапии больных артериальной гипертензией с ревматоидным артритом, что является одним из способов профилактики дислипидемии

Выводы. 1. Терапия валсартаном в комбинации с индапамидом у больных гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом, привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ у 33% больных, улучшению диастолической функции ЛЖ у 88,2%,

2. Присоединение к терапии индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, увеличению числа больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%, тогда как терапия амлодипином не изменяла выраженность суточного ритма АД и степень ночного снижения САД и в целом по группе оставалась недостаточной.

3. Изменения показателей суточного профиля артериального давления, установленные у большинства больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом, характеризовались повышенными средненежными, средненочными показателями САД, повышенной дневной вариабельностью и более низкой степенью ночного снижения в сравнении с пациентами без РА.

4. Применение 20 мг розувастатина в составе комплексной терапии больных ГВ в сочетании с РА способствует достижению целевых уровней показателей липидного спектра крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avest E., Stalenhoef A.F.H., de Graaf J. What is the role of noninvasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? Clin. Sci 2017, 112: 507–516.

2. Алексеева Г.А. Особенности показательной эхокардиографии у больных ревматоидным артритом. Таврический медико-биологический вестник 2011; 1: 7-10.

3. Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am. Heart J. 2016; 162(6): 959–965.

4. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016; 8(3): 86-101.

5. Corrao S, Argano C, Pistone G, Messina S, Calvo L, Perticone F. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2015; 26(4): 259-67.

6. C.J. McNeal, C.J. Meininger, D. Reddy et al. Safety and effectiveness of arginine in adults. J.Nutr. 2016; 146,N12:–2587S–2593S.

7. Navarro-Millán I, Du Vall SL, Yang S. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 341-347.

8. Обертинська, О.Г. Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії / О. Г. Обертинська // Український кардіологічний журнал. 2017; 6: 113–123.

9. О.В. Курята, О.Ю. Сіренко “Добовий профіль артеріального тиску, ліпідний спектр крові у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом та ефективність застосування аторвастатину”, Сімейна медицина 2015; 3(59).

10. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2017; 46(9): 1477–1482.

11. Проценко, Г.А. Паранеопластичні синдроми в ревматологічній практиці/ Г. А. Проценко // Укр. ревматол. журн. 2016; 63: 112-114.

12. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії. ESH / ESC 2017. Переклад РКО. Кардіологічний журнал 2017; 1(105): 7-94.

13. Sager H.B., Nahrendorf. M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. Nucl. Med. Mol. Imaging 2016; 60 (3): 185–193.

SUMMARY

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE, SUBCLINICAL MANIFESTATIONS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HYPERTONIC DISEASE WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY THE INFLUENCE OF DIFFERENT TREATMENT SCHEMES

Ivashchuk Y.

State Institution "Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education" of the Ministry of Health of Ukraine

Objective - to determine the features of the daily profile of blood pressure (BP), blood lipid spectrum, features of left ventricular remodeling in patients with hypertension in combination with RA and to evaluate the effectiveness of using medium doses of rosuvastatin to correct dyslipidemia in this group of patients.

70 patients aged 40-65 years were examined (average - $M \pm m$ - 54.88 \pm 0.96 years). Hypertensive disease in combination with

rheumatoid arthritis was found in 50 patients, which made up the main group. The patients were divided into 2 subgroups: the first group included 25 patients with essential hypertension in combination with rheumatoid arthritis, who took valsartan at a dose of 80 mg at home, indapamide 1.5 mg, rosuvastatin 20 mg. The second subgroup included 25 patients who took valsartan at a dose of 80 mg / day, amlodipine at a dose of 5 mg, rosuvastatin at a dose of 20 mg. The control group (comparison) consisted of 20 patients with arterial hypertension without RA, matched by sex and age with the main groups. (3 people, 17 women, average age 55.65±1.19 years).

1. Valsartan therapy and its combination with indapamide in hypertensive patients in combination with rheumatoid arthritis led to regression of LVH in all patients, normalization of LV geometry in 33% of patients, improvement of LV diastolic function in 88.2%.

2. The addition of indapamide to therapy led to a further decrease in the average values of blood pressure at night, increased the number of patients who achieved normalization of blood pressure from 50 to 75%, while therapy with amlodipine with indapamide did not change the severity of the circadian rhythm of blood pressure and the degree of nighttime decrease in SBP and in general the group remained inadequate.

3. Changes in the diurnal blood pressure profile, found in the majority of patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis, were characterized by increased mean daily, mean systolic blood pressure levels, increased daytime variability, and a lower degree of nocturnal decrease in comparison with patients without RA.

4. The use of 20 mg rosuvastatin as part of complex therapy in patients with hypertension in combination with RA contributed to the achievement of target levels of lipid spectrum in the blood in most patients. ent of target levels of lipid spectrum in the blood in most patients.

Keywords: valsartan, indapamide, rosuvastatin in complex treatment, hypertension and rheumatoid arthritis.

РЕЗЮМЕ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, СУБ-КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Иващук Ю.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования» МЗ Украины

Цель исследования - определение особенностей суточного профиля артериального давления и липидного спектра крови, ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом и оценка эффективности применения средних доз розувастатина для коррекции дислипидемии у данной группы больных.

Обследовано 70 больных в возрасте 40-65 лет, средний возраст 54,88±0,96 г. У 50 пациентов, составивших основную группу, обнаружена гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА). Больные разделены на 2 подгруппы: I подгруппу составили 25 больных ГБ в сочетании с РА, которые принимали валсартан в дозе 80 мг/

сут, индапамид 1,5 мг, розувастатин 20 мг. II подгруппу составили 25 больных, принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, амлодипин 5 мг, розувастатин 20 мг. Контрольную группу (сравнения) составили 20 пациентов с артериальной гипертензией без РА, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой (3 мужчин, 17 женщин, средний возраст - 55,65±1,19 г.).

Анализ результатов исследования показал, что:

- терапия валсартаном и его комбинация с индапамидом у больных ГБ в сочетании с РА привела к регрессу ГЛЖ у всех больных, нормализации геометрии ЛЖ у 33% больных, улучшению диастолической функции ЛЖ у 88,2%.

- присоединение к терапии индапамида привело к дальнейшему снижению средних значений АД в ночное время, увеличило число больных, достигших нормализации АД с 50 до 75%, терапия амлодипином не изменяла выраженность суточного ритма АД и степень ночного снижения САД и в целом по группе оставалась недостаточной.

- изменения показателей суточного профиля артериального давления, установленные у большинства больных АГ в сочетании с РА, характеризовались повышенным среднедневным, средненочным уровнями систолического АД, повышенной дневной вариабельностью и более низкой степенью ночного снижения в сравнении с пациентами без РА.

- применение 20 мг розувастатина в составе комплексной терапии у больных ГБ в сочетании с РА способствовало достижению целевых уровней показателей липидного спектра крови у большинства больных.

რეზიუმე

მარცხენა პარკუჭის რემოდელირება და ათეროსკლეროზის სუბკლინიკური გამოვლინებანი პაციენტებში ჰიპერტონიული დაავადებით და რევმატოიდული ართრიტით მკურნალობის სხვადასხვა სქემის პირობებში

ი.ივაშუკი

ზაპოროჟიეს დიპლომის შემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული წნევის დღეღამური პროფილის და სისხლის ლიპიდური სპექტრის, მარცხენა პარკუჭის რემოდელირების თავისებურებების დადგენა პაციენტებში ჰიპერტონიული დაავადებით და რევმატოიდული ართრიტით და როზუვასტატინის საშუალო დოზების გამოყენების ეფექტურობის შეფასება დისლიპიდემიის კორექციისათვის ამ ჯგუფის პაციენტებში.

გამოკვლეულია 40-65 წლის ასაკის 70 პაციენტი, საშუალო ასაკი - 54,88±0,96 წ. 50 პაციენტს (ძირითადი ჯგუფი) დაუდგინდა ჰიპერტონიული დაავადება, შერწყმული რევმატოიდულ ართრიტთან. პაციენტები დაიყო ორ ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი შეადგინა 25 პაციენტმა ჰიპერტონიული დაავადებით და რევმატოიდულ ართრიტით, რომელნიც იღებდნენ ვალსარტანს დოზით 80 მგ/დღეში, ინდაპამიდს - 1,5 მგ, როზუვასტატინს - 20 მგ. II ქვეჯგუფი შეადგინა 25 პაციენტმა, რომლებიც იღებდნენ ვალსარტანს 80 მგ/დღეში, ამლოდინს - 5 მგ, როზუვასტატინს - 20 მგ. საკონტროლო (შედარების) ჯგუფი შეადგინა სქესით და ასაკით ძირითადი ჯგუფის შესატყვისმა 20

პაციენტმა არტერიული ჰიპერტენზიით, რევმატოი-დუ-ლი ართრიტის გარეშე (3 მამაკაცი, 17 ქალი, საშუალო ასაკი – 55,65±1,19 წ.).

კვლევის შედეგად დადგენილია:

- თერაპია ვალსარტანით და მისი კომბინაცია ინ-დაპამიდთან ყველა პაციენტში ჰიპერტონიული და-ავადებით და რევმატოიდული ართრიტით იწვევს მარ-ცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფიის რეგრესს, მარცხენა პარკუჭის გეომეტრიის ნორმალიზებას პაციენტთა 33%-ში, მარცხენა პარკუჭის დიასტოლური ფუნქციის გაუმჯობესებას 88,2%-ში;

- თერაპიაში ინდაპამიდის ჩართვა იწვევს არტე-რიული წნევის საშუალო მაჩვენებლების შემდგომ დაქვეითებას ღამის სათებში, ნორმალიზებული არტე-რიული წნევის მქონე პაციენტების რაოდენობის ზრდას 50-დან 75%-მდე; თერაპია ამლოდიპინით და ინდაპამიდით არ ცვლის არტერიული წნევის დღეღა-

მურ რიტმს და საშუალო არტერიული წნევის შემ-ცირების ხარისხს და მთლიანად ჯგუფში არ არის საკმარისი;

- არტერიული წნევის დღეღამური პროფილის მაჩვენებლების ცვლილებები, დადგენილი ჰიპერტო-ნიული დაავადების და რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების უმრავლესობაში ხასიათდება სის-ტოლური არტერიული წნევის დღის და ღამის სა-შუალო მაჩვენებლების მატებით, დღის ვარიაბელობის ზრდით და ღამის საათებში დაქვეითების უფრო და-ბალი ხარისხით, ვიდრე პაციენტებში რევმატოიდული ართრიტის გარეშე.

- როზუვასტატინის 20 მგ-ის გამოყენება ჰიპერტონი-ული დაავადების და რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების კომპლექსურ მკურნალობაში პაციენტების უმრავლესობაში ხელს უწყობს სისხლის არტერიული სპექტრის სამიზნე მაჩვენებლების მიღწევას.

CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS DEVELOPMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Taizhanova D., Kalimbetova A., Toleuova A., Bodaubay R., Turmukhambetova A.

NJSC "Medical University of Karaganda", Kazakhstan

The extensive introduction of interventional method for acute coronary syndrome (ACS) treatment and the use of dual antiplatelet therapy have made safety a topical issue. Bleeding develops in every 10th patient after ACS during the period of administration and within 2 years, up to 4% patients have bleeding during the first hospitalization [1-3]. According to foreign authors, the risk of in-hospital bleeding in such patients has grown in 1.8 times over the past 10 years. Moreover, it is known that people who have undergone the major bleeding in the hospital have a higher risk of ischemic episodes, including fatal ones, over the next year [4]. There are no data on the prevalence of bleeding after PCI in the Republic of Kazakhstan. In this regard, the search for new markers of early diagnosis of bleeding while taking dual antiplatelet therapy remains relevant.

Recommendations for the acetylsalicylic acid and adenosine phosphate (ADP) receptor antagonists' prescription as dual antiplatelet therapy are the standard treatment for patients with ACS.

Clopidogrel is a highly effective antithrombotic drug with a high safety profile. However, as shown by numerous studies [5, 6, 7], the effectiveness of antiplatelet therapy depends on many factors. It was registered in a study of platelet aggregation in two and a half thousand patients in the framework of the Framingham study that the main influence on platelet function is exerted by genetic characteristics. So, close relatives showed similar indicators of aggregation, and the insufficient antiplatelet effect and undesirable drug reactions of antiplatelet agents, in most cases, were of a family nature.

Pharmacodynamics effects have focused on platelet aggregation for clopidogrel activated by CYP2C19.

The following phenotypes are distinguished in the human population depending on the catalytic activity of the CYP2C19 isoenzyme: «extensive metabolizers» (EM); carriers of a genotype CYP2C19*1/*1, 50; «intermediate metabolizers» (IM);

carriers of the genotypes CYP2C19*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17); «poor metabolizers» (PM); carriers of the genotypes CYP2C19*2/*2, *2/*3, *3/*3 and «ultra extensive metabolizers» (UM); carriers of the genotypes CYP2C19*1/*17, *17/*17 (<http://www.pharmgkb.org/>).

The individuals with UM phenotype have the production of CYP2C19 with increased enzymatic activity and, as a consequence, a decrease in the pharmacological effect of drugs taken in a standard dose (the risk of undesirable drug reactions increases, on the contrary, in the case of prodrugs).

Numerous studies have made it clear that CYP2C19*17 variant is responsible for the accelerated exchange of enzyme substrates, including clopidogrel. This can contribute to an increase in the formation of the drug active metabolite and, accordingly, to an increase in the effect of the drug dose [8]. An increase in the risk of bleeding is possible in patients in this case, especially in homozygotes for this allele. ADP-induced aggregation in homozygous patients is the smallest, and the risk of bleeding is maximal. At the same time, there was no significant effect of CYP2C19*17 on the incidence of stent thrombosis [9].

So, the carriage of the allelic variant of CYP2C19 * 17 leads to an increase in biotransformation and an increase in the antiplatelet effect of clopidogrel, which can potentially lead to the development of bleeding. Reduced risk of ischemic complications and increased risk of bleeding are supported by the results of two independent meta-analyses - Li Y, et al [10] and Zabalza M, et al [11].

According to Li Y, Tang HL. it can be seen that, compared with non-carriers of the CYP2C19 * 17 variant, carriers have a 16% decrease in recurrence of ACS in 9428 patients receiving clopidogrel during 1 year of follow-up, but have an increased risk of bleeding. As expected, carriers of CYP2C19 * 17 also have lower residual platelet reactivity than carriers.

Nevertheless, the clinical significance of CYP2C19 * 17, to date, remains controversial, and a number of studies confirm the absence of an independent effect of this polymorphism on the metabolism of clopidogrel [10]. And the increase in the antiplatelet effect of clopidogrel at a high frequency of CYP2C19 * 17 carriage, the authors associate with the often concomitant, absence or decrease in the frequency of CYP2C19 * 2 carriage [10].

In their main work, Sim et al. [12] reported a low frequency of the CYP2C19 * 17 allele in Chinese subjects (4%) compared to Ethiopians and Swedes, who had the same distribution (18% in both). The prevalence of the variant allele was generally less than 5% in Asians and over 20% in white and African populations.

The frequency of CYP2C19 * 17 alleles in the Iranian population is 21.6% and is similar to the countries of the Middle East or Europe. The high frequency of the CYP2C19 * 17 allele in the Iranian population emphasizes the importance of this new allele variant in the metabolism of CYP2C19 substrates [13].

Considering the prevalence of cardiovascular diseases and the medical-social significance of their therapy and secondary prevention, the issues of individual sensitivity to clopidogrel comes first in the number of pharmacogenetic studies. The results of this study can be applied in cardiological practice in predicting complications after stenting. In turn, this will help to increase not only clinical efficacy, but also prevent the risk of bleeding in patients receiving clopidogrel accordingly. Therefore, genotyping CYP2C19 * 17 before taking clopidogrel will be of invaluable benefit to patients with coronary artery disease.

Objective: to evaluate the effect of clinical and genetic factors on the development of complication after percutaneous coronary intervention against a background of double antiplatelet therapy.

Material and methods. This study is a clinical and genetic, study design: case-control. The study was carried out as part of targeted funding research (Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan) for 2018-2020 on the theme: «A personalized approach for significant diseases solving» in accordance with the task: «Revealing and assessment of the main genetic markers of resistance to antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease among representatives of the main ethnic group of Kazakhstan», registration №0118PKO1034. The study was approved by the Ethics committee; the written informed consent was obtained from the each participant. The patients included in the study were selected according to inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: patients with bleeding on the background of dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and clopidogrel). Patients after percutaneous coronary intervention, receiving dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and clopidogrel), without bleeding.

Exclusion criteria: patients with severe comorbidities were excluded from the clinical study, such as: chronic heart failure IIB, III degree; chronic rheumatic heart disease; acute violation of cerebral circulation; decompensated liver cirrhosis; severe renal dysfunction; malignant neoplasms; refusal to participate in the study.

The study included 73 patients with coronary heart disease who underwent percutaneous coronary intervention receiving dual antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid and clopidogrel) with bleeding and without bleeding. According to the results of the survey, the patients were divided into 2 groups: Group I (main) - patients with bleeding symptoms on the background of double antiplatelet therapy, Group II (control) - patients without bleeding on the background of double antiplatelet therapy.

The subjects belonged to the indigenous population and Kazakh nationality. All of patients of both sexes were at the age of 45-80.

They were living in Karaganda region, were hospitalized in clinics at the municipal level. The study was carried out in the Shared Laboratory of the Scientific-research center based in Karaganda medical university (Karaganda, Republic of Kazakhstan).

Clinical examination of patients was carried out according to the generally accepted method with primary documentation filling using carefully collected medical history, objective examination of patients and laboratory and instrumental research methods.

Group I included 34 (46.57%) patients with verified coronary artery disease after percutaneous coronary intervention with bleeding, group II included 39 (53.43%) patients with verified coronary artery disease after percutaneous coronary intervention without bleeding signs. The fact of bleeding was ascertained when collecting anamnestic data. The average age of the subjects was 63.08 ± 8.86 . Minimum 45 years, maximum 80 years.

Among the concomitant diseases, type 2 diabetes mellitus was common (29%); according to anamnestic data, 100% of patients have arterial hypertension. In total, 9% of cases of gastrointestinal bleeding were registered; in the same group, 9% of patients had a history of gastric ulcer and duodenal ulcer.

In patients with bleeding, the incidence of bleeding and severity were assessed according to the classification of the Bleeding Academic Research Consortium (BARC), approved by the Working Group on Thrombosis (2011).

Based on the classification of the severity of bleeding BARC, the subjects were divided according to the severity of bleeding, where the most frequent sources were spontaneous subcutaneous hematomas (n=14), gingival and nasal bleeding were detected in the same number according to anamnestic data (n=8). According to the respondents, 9% had signs of GI that corresponded to FIIC according to Forrest classification based on FGDS data.

In the distribution of patients according to the BARC classifications, the most common was 1 severity, which included 46% of the subjects (n=16), 2 severity included 45% of the subjects (n=16), 3 severity was found in 9% (n=3) investigated.

An analysis of the polymorphism of the CYP2C19 gene allele 17 was revealed. Genotyping was carried out by a method based on the polymerase chain reaction. Whole blood obtained from the cubital vein of the subject was used as biological material. DNA was isolated from whole blood using the GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific). Samples preparation was performed using real-time PCR mix TaqMan® OpenArray® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems). Gene polymorphism was determined using the QuantStudio™ 12K Flex Real-Time PCR system (Applied Biosystems) on TaqMan® OpenArray® Genotyping Plate, Custom Format 64 QuantStudio™ 12K Flex (Applied Biosystems) system. The tablets were filled with the reaction mixture using the QuantStudio™ 12K Flex Accufill System automated station (Applied Biosystems). Data analysis was performed using the TaqMan Genotyper Software v.1.3 software package.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the software package Statistica 6.0. In order to determine the statistically normal distribution of the sample, the Shapiro – Wilk test was used, which is the criterion for checking whether the observed sample belongs to a normal population. In addition, it was determined the odds ratio index to evaluate the bleeding risk, depending on the contribution of a particular risk factor. The correspondence with the Hardy – Weinberg equilibrium of genotypes frequencies of the studied allelic variants in the control group and the study group was checked using the exact criterion. The Pearson χ^2 criterion was used to check the statistical significance of the differences between the «case» and

Table. Association of CYP2C19*17 gene polymorphism with a risk of bleeding

Genotype	The patients with bleeding (group I) n (%)	The patients without bleeding (group II) n (%)	OR	95% CI	
				Lower bound	Upper bound
CYP2C19*17	n=34	n=39			
C/C	31 (91%)	34 (87%)	0.658	0.145	2.984
C/T	3 (9%)	5 (13%)			

«control» groups, the odds ratio was calculated taking into account the 95% confidence interval.

Results and discussion. During the study all the patients (n=73) were divided into 2 groups: group I included 34 (46.57%) patients with verified ischemic heart disease after the stenting procedure with bleeding, group II included 39 (53.43%) patients with verified ischemic heart disease after a stenting procedure without bleeding signs. Patients in both groups received DAT. The fact of bleeding was ascertained during the survey and collection of anamnestic data. The average age of the subjects was 63.08±8.86 (min 45 years, max 80 years). The distribution of patients in groups corresponded to the normal distribution according to Shapiro – Wilk.

The subjects mainly were men (74%), the patients at the age of 45-65 years accounted 64%, and only 10% were over 65 years old. In contrast, fewer women were included in the study (16%), but women were older, mostly more than 65 years old (18%), the smallest number were between 55-65 years old.

The odds ratio (OR) was calculated to determine the risk of bleeding after PCI according to the anamnestic data of the respondents.

According to the analysis of anamnestic data, it was found that the predictors of bleeding in patients after PCI against a background of DAT were: female gender (OR=3.405, p=0.027), diabetes mellitus (OR=2.399, p=0.046), BMI (OR=1.200, p=0.038), stenting of the coronary arteries (OR=1.045, p=0.030).

Based on the analysis of laboratory and instrumental data, it was revealed that the bleeding predictors in patients after PCI against a background of DAT were: the level of red blood cells (OR=2.292, p=0.049), the platelets level (OR=3.964, p=0.048), hemoglobin (Hb) (OR=1.333, p=0.042), ESR (OR=1.008, p=0.009), ejection fraction (OR=1.248, p=0.043), glomerular filtration rate (OR=1.227, p=0.002).

In our study, genotyping on the allelic variant CYP2C19*17 (rs12248560) by polymerase-chain reaction was realized in 73 patients of both groups (main, control) receiving DAT after PCI.

According to a genetic study, CYP2C19*17 C/T gene polymorphism was detected in 9% of patients with bleeding during double antiplatelet therapy.

The odds ratio (OR) was calculated with 95% confidence interval taking into account the data obtained by polymerase-chain reaction to determine the association of CYP2C19*17 gene polymorphism with the risk of bleeding in patients after PCI against a background of DAT. Table presents the data on the impact of CYP2C19*17 gene polymorphism on the bleeding risk.

According to results of the analysis of genotypes in the first and second groups, there was no statistically significant difference in genotypes of the 17 allele CYP2C19 in the Kazakh population. The obtained values were Odds Ratio <1 (OR=0.658), 95% confidence interval [0.145-2.984] for all the studied polymorphisms which indicates the absence of polymorphism association of the CYP2C19*17 gene with a risk of bleeding.

It was found on the base of the clinical and laboratory characteristics of the bleeding risk in patients after percutaneous coronary intervention that the bleeding predictors after PCI against a background of DAT were: female gender (OR=3.405, p=0.027), the presence of diabetes mellitus (OR=2.399, p=0.046), body mass index (BMI) (OR=1.200, p=0.038), coronary artery stenting (OR=1.045, p=0.030), erythrocytes level (OR=2.292, p=0.049), platelets amount (OR=3.964, p=0.048), hemoglobin (Hb) (OR=1.333, p=0.042), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (OR=1.008, p=0.009), ejection fraction (OR=1.248, p=0.043), glomerular filtration rate (OR=1.227, p=0.002). According to a genetic study, CYP2C19*17 C/T gene polymorphism was detected in 9% of patients with bleeding during double antiplatelet therapy. The analysis of genotypes in the first and second groups showed no statistically significant difference in genotypes of the 17 allele CYP2C19. The obtained values were Odds Ratio <1 (OR=0.658), 95% confidence interval [0.145-2.984] for all the studied polymorphisms which indicates the absence of polymorphism association of the CYP2C19*17 gene with a risk of bleeding.

Some studies show that CYP2C19*17 carriers associated with clopidogrel use in comparison with non-carriers have a lower residual platelet reactivity [10,11], a 22% reduction in repeated ACS and a 37% reduction in revascularization in patients with acute myocardial infarction [12], as well as a significantly lower risk of recurring ischemic cardiovascular events [13]. Other studies do not support such increased efficacy [8,14,15]. Moreover, there was no association between CYP2C19*17 and fatal cardiovascular events [8] or stent thrombosis [16].

Thus, the analysis of risk factors that have shown a high chance as bleeding predictors in the decision-making process about DAT prescribing in each specific clinical case will allow recommending a rational combination, significantly reducing the risk of possible bleeding and personifying therapy. The obtained values of the odds ratio (OR=0.658) with a confidence interval [0.145-2.984] for all the studied polymorphisms allows to state the absence of CYP2C19*17 gene polymorphism association with the bleeding risk in the examined patients.

Moreover, some of the inconsistencies in the data on CYP2C19*17 may be associated with a small range of sample, a different research design, a small effect size, heterogeneity of the studied population and various methodologies for genotyping and testing of platelets functions.

REFERENCES

1. Zanger U.M, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008; 392: 1093–108.
2. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, FalkowskiM, Gardina P, Hubbard J, Turpaz Y, Langaee TY, Eby C, King CR, Brower A, Schmelzer JR, Glurich I, Vidaillet HJ,

- Yale SH, Qi Zhang K, Berg RL, Burmester JK. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood* 2008; 111: 4106–12.
3. Hernandez-Suarez, D.F.; Scott, S.A.; Tomey, M.I.; Melin, K.; Lopez-Candales, A.; Buckley, C.E.; Duconge, J. Clinical determinants of clopidogrel responsiveness in a heterogeneous cohort of Puerto Rican Hispanics. *Thrombosis and Haemostasis* 2017, 11, 235–241.
 4. Robarge JD, Li L, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA. The star allele nomenclature: retooling for translational genomics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 244–8.
 5. Goluhova E.Z., Rjabinina M.N. Modern aspects of antiplatelet therapy. *Kreativnaja Kardiologija*. 2013;1:46-58. (In Russ.) 2013;1:46-58.
 6. Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H and Tateishi T: Limited frequency of the CYP2C19*17 allele and its minor role in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol*. 65:437–439. 2008.
 7. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU, Chauhan N, Padh H and Sajantila A: Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. *Pharmacogenetics and Genomics*. 19:170–179. 2009.
 8. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Wakai K, Hirose K, Ito H, Saito T, Nakamura T, Yamao K, Hamajima N, Tajima K. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 171–6.
 9. Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Wrzesniewska J, Siuda A, Starzynska T, Drozdik M. Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 877–80.
 10. Li Y, Tang HL, Hu YF, et al. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: A double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10: 199–206.
 11. Zabalza M, Subirana I, Sala J, et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel. *Heart* 2012; 98: 100–108.
 12. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklilu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 103–13.
 13. Maryam Payan, Nader Tajik, Mohammad Reza Rouini, Mohammad Hossein Ghahremani. Genotype and allele frequency of CYP2C19*17 in a healthy Iranian population. *Med J Islam Repub Iran*. 2015; 29: 269.
 14. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Wakai K, Hirose K, Ito H, Saito T, Nakamura T, Yamao K, Hamajima N, Tajima K. Influence of smoking and CYP2C19 genotypes on *H. pylori* eradication success. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 171–6.
 15. Kurzawski M, Gawronska-Szklarz B, Wrzesniewska J, Siuda A, Starzynska T, Drozdik M. Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 877–80.
 16. Ohlsson Rosenborg S, Mwynyi J, Andersson M, Baldwin RM, Pedersen RS, Sim SC, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Eliasson E. Kinetics of omeprazole and escitalopram in relation to the CYP2C19*17 allele in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 72: 103–13.
 17. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 322–7.
 18. Krishna, V.; Diamond, G.A.; Kaul, S. Do platelet function

testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: The role of platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven. *Circulation* 2012, 125, 1288–1303. 108: 2244–7.

19. Chen L, Qin S, Xie J, Tang J, Yang L, Shen W, Zhao X, Du J, He G, Feng G, He L, Xing Q. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 691–702.

SUMMARY

CLINICAL AND GENETIC FACTORS OF CARDIOVASCULAR EVENTS DEVELOPMENT AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

Taizhanova D., Kalimbetova A., Toleuova A., Bodaubay R., Turmukhambetova A.

NJSC "Medical University of Karaganda", Kazakhstan

The new cardiovascular events development remains the main factors limiting its long-term effectiveness despite technological progress and the widespread use of percutaneous coronary intervention (PCI).

Objective - to assess the effect of clinical and genetic factors on the development of complication after percutaneous coronary intervention with double antiplatelet therapy (DAT).

Case-control. The main group included 34 (46.57%) patients with ischemic heart disease after the procedure of percutaneous coronary intervention with bleeding, the control group included 39 (53.43%) patients with verified ischemic heart disease after the procedure of percutaneous coronary intervention without bleeding signs.

The average age of the patients in the main group was 63.25±8.7, this group included 65% men and 35% women. The average age of the patients in the control group was 63.82±8.9, this group included 87% men and 13% women, respectively. It was found on the base of the clinical and laboratory characteristics of the bleeding risk in patients after percutaneous coronary intervention that the bleeding predictors after PCI against a background of DAT were: female gender (OR=3.405, p=0.027), the presence of diabetes mellitus (OR=2.399, p=0.046), body mass index (BMI) (OR=1.200, p=0.038), coronary artery stenting (OR=1.045, p=0.030), erythrocytes level (OR=2.292, p=0.049), platelet count (OR=3.964, p=0.048), hemoglobin (Hb) (OR=1.333, p=0.042), erythrocyte sedimentation rate (ESR) (OR=1.008, p=0.009), ejection fraction (OR=1.248, p=0.043), glomerular filtration rate (OR=1.227, p=0.002). According to a genetic study, CYP2C19*17 C/T gene polymorphism was detected in 9% of patients with double antiplatelet therapy.

There was no statistically significant difference in genotypes of the 17th allele CYP2C19 in accordance with the results of the analysis of genotypes in the first and second groups. The Odds Ratio values (OR=0.658), 95% confidence interval [0.145-2.984] were obtained for all the studied polymorphisms, which indicates the absence of polymorphism association of CYP2C19*17 gene with a risk of bleeding.

Keywords: coronary heart disease, gene polymorphism, percutaneous coronary intervention, stenting, restenosis, bleeding, clopidogrel, CYP2C19, acute coronary syndrome.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Тайжанова Д.Ж., Калимбетова А.Б., Толеуова А.С., Бодаубай Р., Турмухамбетова А.А.

НАО "Медицинский университет Караганды", Казахстан

Несмотря на широкое использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), развитие новых сердечно-сосудистых событий остается основным фактором, ограничивающим его долговременную эффективность.

Целью исследования явилась оценка влияния клинических и генетических факторов на развитие осложнений после чрескожного коронарного вмешательства на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.

Дизайн исследования - случай-контроль. Основная группа включала 34 (46,57%) больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после процедуры чрескожного коронарного вмешательства с кровотечением, средний возраст составил 63,25±8,7 г., из них 22 (65%) мужчин, 12 (35%) женщин. Контрольную группу составили 39 (53,43%) больных верифицированной ИБС после процедуры чрескожного коронарного вмешательства без признаков кровотечения, средний возраст составил 63,82±8,9 г., из них 34 (87%) мужчин, 5 (13%) женщин.

На основании оценки клинико-лабораторных характеристик риска развития кровотечений у больных после

чрескожного коронарного вмешательства выявлено, что предикторами развития кровотечений у больных после ЧКВ на фоне двойной антитромбоцитарной терапии являлись: женский пол (OR=3.405, p=0.027), наличие сахарного диабета (OR=2,399, p=0,046), ИМТ (OR=1.200, p=0,038), стентирование коронарных артерий (OR=1.045, p=0,030), уровень эритроцитов (OR=2.292, p=0.049), уровень тромбоцитов (OR=3.964, p=0,048), гемоглобин (Hb) (OR=1.333, p=0,042), СОЭ (OR=1.008, p=0,009), фракция выброса (OR=1.248, p=0.043), скорость клубочковой фильтрации (OR=1.227, p=0.002). По данным проведенного генетического исследования полиморфизм гена CYP2C19*17 C/T выявлен у 9% пациентов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Анализ генотипов в первой и второй группе статистически значимой разницы по генотипам 17 аллеля CYP2C19 не выявил. Для всех исследованных полиморфизмов получены значения Odds Ratio (OR=0.658), 95% доверительный интервал 0,145-2,984, что позволяет судить об отсутствии ассоциации полиморфизма гена CYP2C19*17 с риском развития кровотечений.

რეზიუმე

გულ-სისხლძარღვოვანი მოვლენების განვითარების კლინიკურ-გენეტიკური ფაქტორები
კანგაგლითი კორონარული ჩარევის შემდგომ

დ.ტაიჯანოვა, ა.კალიმბეტოვა, ა.ტოლეუოვა, რ.ბოდაუბაი, ა.ტურმუხამბეტოვა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყაზახეთი

ტექნიკური პროგრესის და კანგაგლითი კორონარული ჩარევის გამოყენების ფართო გავრცელების მიუხედავად, ახალი გულ-სისხლძარღვოვანი მოვლენების განვითარება რჩება ამ ჩარევის გრძელვადიანი ეფექტურობის შემზღვევად ძირითად ფაქტორად.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კლინიკური და გენეტიკური ფაქტორების გავლენის შეფასება გართულებების განვითარებაზე კანგაგლითი კორონარული ჩარევის შემდგომ ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიის ფონზე.

კვლევის დიზაინი - შემთხვევა-კონტროლი. ძირითადი ჯგუფი მოიცავდა 34 (46,57%) პაციენტს გულის იშემიური დაავადებით და სისხლდენით კანგაგლითი კორონარული ჩარევის პროცედურის შემდეგ, საშუალო ასაკი - 63,25±8,7 წელი, მათგან 22 (65%) - მამაკაცი, 12 (35%) - ქალი. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 39 (53,43%) პაციენტმა ვერიფიცირებული გულის იშემიური დაავადებით და სისხლდენის ნიშნების გარეშე კანგაგლითი კორონარული ჩარევის პროცედურის შემდეგ, საშუალო ასაკი - 63,82±8,9 წელი, მათგან 34 (87%) მამაკაცი, 5 (13%) ქალი.

კანგაგლითი კორონარული ჩარევის შემდეგ სისხლდენის განვითარების რისკის კლინიკურ-ლაბორატორ-

რული მახასიათებლების შეფასების საფუძველზე დადგენილია, რომ სისხლდენის განვითარების პრედიქტორებს ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიის ფონზე წარმოადგენს: მდედრობითი სქესი (OR=3.405, p=0.027), შაქრიანი დიბეტის არსებობა (OR=2,399, p=0,046), სხეულის მასის ინდექსი (OR=1.200, p=0,038), კორონარული არტერიების სტენტირება (OR=1.045, p=0,030), ერთროციტების დონე (OR=2.292, p=0.049), თრომბოციტების დონე (OR=3.964, p=0,048), ჰემოგლობინი (OR=1.333, p=0,042), ედს (OR=1.008, p=0,009), განდევნის ფრაქცია (OR=1.248, p=0.043), გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე (OR=1.227, p=0.002). ჩატარებული გენეტიკური კვლევის მონაცემების მიხედვით, გენი CYP2C19*17 C/T-ის პოლიმორფიზმი გამოვლინდა პაციენტების 9%-ში ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიის ფონზე. გენოტიპების ანალიზით პირველ და მეორე ჯგუფებში CYP2C19-ის 17 ალელის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ აღინიშნა. ყველა გამოკვლეული პოლიმორფიზმისათვის მონაცემები მიღებულია Odds Ratio (OR=0.658), სარწმუნობის 95%-იანი ინტერვალი - 0,145-2,984, რაც მიუთითებს გენი CYP2C19*17-ის პოლიმორფიზმის ასოციაციის არარსებობაზე სისხლდენის განვითარების რისკთან.

CLINICAL, PHARMACOTHERAPEUTIC AND BIORHYTHMOLOGICAL PECULIARITIES OF DEPRESSIVE DISORDERS, COMORBID WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

^{1,2}Hryn K., ¹Sydorenko A., ¹Vlasova O., ¹Kolot E., ²Martynenko Y.

¹Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Clinical Immunology and Allergology, Poltava; ²Communal Enterprise «Regional Institution for Providing Psychiatric Care of Poltava Regional Council», Ukraine

The spread of depressive disorders is extra high nowadays. Among depressive disorders one can name depression and anxious disorders which affect somatic health and social well-being. Depressive disorders are the most widespread mental disorders among psychiatric pathology both causes of psychiatrist's visit and causes of medical aid [20]. According to WHO, the spread of anxious-depressive disorders equals to cardiovascular pathologies, so IHD is one of the most leading pathology, anxiety and depression occupy the 2nd one [3,12].

The presence of depressive syndrome in patients with cardiovascular diseases leads to deterioration of patient's life and adaptive abilities of patients, and aggravates somatic pathology. Recently, many hypotheses have been proposed of which biological mechanisms as a result to explain the development of depressive disorders [4,6]. For example, during somatic disease there are the following: decrease of the level of neurotransmitter in brain, weakening of immune system, depressive syndromes [1]. Depressive pathology in patients with somatic disorders causes the number of side effects both medical and social ones and reduces patient's life deterioration [7,13,17].

Patients with depression, hypertension is complicated by hypertensive crisis, that is often than in patients without depression. Depression which occurs after myocardial infarction in 3,5 times increases the risk of mortality [14,18]. So, adequate therapy of depression in 60-70% causes reduction, prevention of recurrent attacks and decompensation of comorbid somatic pathology, eliminates severe medical and prevents social consequences [21].

The study of clinical aspects of depressive conditions which present cardiac pathology is one of the main direction not only in psychiatric and also therapeutic, pharmacotherapeutic investigations [15,16].

The **aim** of the investigation was to determine clinical, pharmacotherapeutic and biorhythmological peculiarities of depressive disorders in patients with comorbid cardiac pathology. And also assessment of efficacy of complex therapy based on chronotherapy principle was used.

Material and methods. After obtaining the voluntary consent to participate in the study, a comprehensive survey of 50 patients (all women between the ages of 50 and 65) with depressive disorders undergoing inpatient treatment at the ME "Poltava Regional Clinical Psychiatric Hospital named after A. F. Maltsev of Poltava Regional Council" was carried out. The studies were conducted in compliance with the requirements of the Code of Ethics of the World Medical Association (the Declaration of Helsinki) and the Law of Ukraine "On Psychiatric Care" dated 02.22.2000 No. 1489-III.

The criterion for the inclusion of patients in the research was the presence of depressive syndrome in the framework of "Depressive disorder of organic genesis due to somatic pathology" (F 06.35), "Somatoform disorder" of the heart and cardiovascular system (F 45.30), "Mild depressive episode" (F 32.00) [5] as well as comorbid hypertension confirmed by a general practitioner, a cardiologist. Judging by the analysis of anamnestic data, the depressive syndrome was of a secondary nature, since the debut

of manifestations of depressive disorder in the form of depressed mood (from two weeks or more), anhedonia, decreased energy and appetite, sleep disorders, decreased ability to concentrate, increased fatigue has manifested after establishing the diagnosis of grade I or II hypertension, stage 1-2 with medium risk.

The patients had not previously received antidepressant therapy and they all took drugs of the sartin (valsartan 80-160 mg) group 1 time per day as a part of antihypertensive therapy. All the examined patients, according to the research objectives, were divided into two equally numbered (25 people) clinical and diagnostic groups. Patients of group I received both antihypertensive and antidepressant therapy taking into account the individual chronotype, the type of individual chronotype was not taken into account in patients of group II and they received antihypertensive and antidepressant therapy daily at the same time (valsartan at 9-00 in the morning, mianserin at 8-00 in the evening reception). The choice of antidepressant therapy in favor of mianserin was made deliberately, taking into account the in-depth analysis of side effects regarding the activity of the cardiovascular system. They are minimal for this drug, while in other antidepressants they are more pronounced. Patients took mianserin at a dosage of 30 mg/day.

At the initial stage patients underwent a clinical-anamnestic, laboratory, clinical and psychopathological examination using psychodiagnostic scales (the Hamilton Rating Scale for Depression HAMD-21 and The Clinical Global Impression scales CGI-S, CGI-I were used to assess the severity of the patient's condition and evaluate the effectiveness of therapy) [11].

Chronodiagnostic measures were also carried out, which served as the basis for a system of further differentiated medical, therapeutic and preventive strategies. The main tasks of the chronodiagnostics were to determine the individual circadian chronotype of the patient (biorhythmological status). The main tasks of chronodiagnostics were to determine the individual circadian chronotype of the patient (biorhythmological status) by studying vegetative homeostasis (the dynamics of body temperature, pulse rate, systolic and diastolic blood pressure for 6 days every 3 hours). Taking into account the biorhythmological status of the patients, the morning-type individuals included those examined patients whose maxima of the studied functions occurred at 9-12 a.m., the evening-type individuals – at 6-9 p.m., and the indifferent individuals – at 12-3 p.m. Further, for all the studied patients according to the parameters that were investigated (body temperature, pulse rate, systolic and diastolic blood pressure), graphs were drawn based on the results of a six-day examination and their visual assessment was carried out. Biorhythmological diagnostics was performed by using a modified Estberg's questionnaire. The questionnaire consisted of 23 questions, each of which was evaluated by a certain number of points, depending on the rhythmological assessment of the subject's own performance. The sum of the obtained points was used to determine the chronobiological type of the patient: more than 92 points – clearly expressed morning type; 77-91 points – dimly expressed morning type; 58-76 points – indifferent type,

Table. The results of clinical and psychopathological studies in dynamics

	HAMD-21			CGI-S		CGI-I	
	before starting treatment	after 2 weeks of therapy	after 4 weeks of therapy	before starting treatment	after 4 weeks of therapy	after 2 weeks of therapy	after 4 weeks of therapy
Group I	15,46	10,26*	6,82*	4,43	1,65*	2,53*	1,48*
Group II	15,03	13,48*	9,86*	4,24	2,78*	3,63*	2,86*

note: * $p < 0.05$ – statistical reliability of the results

42-57 points – dimly expressed evening type; below 41 points – a clearly expressed evening type [9]. The established individual biorhythmological status was taken into account when choosing the method of prescribing drug therapy, depending on the acrophase of the physiological (vegetative) parameter. The practical effectiveness of this approach is given in a number of modern scientific studies [2,8,10,19].

The results were analyzed and statistically processed using Excel in Microsoft Office 2010.

In clinical group I, antihypertensive and antidepressant therapy was prescribed taking into account the patient's biorhythmological status: patients with the morning chronotype were administered essential drugs with the distribution of the main dosage in the morning hours; drug therapy for the representatives of the indifferent circadian type was prescribed in the morning and afternoon hours; patients with the evening chronotype received the main drug dosage in the afternoon and evening hours.

In clinical group II, antihypertensive and antidepressant therapy was prescribed in the same volume, but without taking into account the individual circadian type.

Results and discussion. In both clinical groups, the indicators of the severity of depressive syndrome and the severity of the patient's condition were almost identical (the average score on the HAMD-21 scale was 15.46 in group I, 15.03 in group II, which corresponds to a mild depressive episode; the average score on the CGI-S scale was 4.43 in the first group and 4.24 in the second one, which corresponds to a mild degree of violation of the patient's condition).

In order to prevent erroneous or inaccurate interpretation of the treatment results, the therapeutic approach to the appointment of antidepressant therapy was reduced to monotherapy, all subjects were prescribed mianserin at a dose of 30 mg per day. Also, the patients received antihypertensive therapy under the supervision of the attending physician, general practitioner. The observation lasted 4 weeks.

A comprehensive assessment of the effectiveness of therapeutic measures was carried out by repeated psychodiagnostic examinations using the HAMD-21, CGI-S and CGI-I scales. The HAMD-21 scale was used for the initial assessment of the patient before taking the antidepressant (the initial indicator) in the second and fourth week of therapy. The CGI-I scale – at the 2nd and 4th weeks of treatment, CGI-S – before the start of treatment and after the 4th week of therapy.

According to the clinical observation of patients, analysis of the results of psychodiagnostic scales, the reduction of depressive symptoms in patients of group I (treated on the basis of the chronotherapy principle) occurred faster than in patients of group II, who received treatment without taking into account the circadian chronotype.

The reduction of the average indicators of depressive symptoms on the HAMD-21 scale in group I is as follows: the initial indicator is 15.46; the 2nd week is 10.26; the 4th week is 6.82 (which corresponds to a state without depression). Reduction of the average indicators of depressive symptoms on the HAMD-

21 scale in group II: the initial indicator is 15.03; the 2nd week is 13.48; the 4th week is 9.86 (which corresponds to the presence of mild depression).

Significantly more indicative were the results in group I, demonstrating the severity of the condition on the CGI-S scale: before the start of treatment the average score was 4.43 (moderately severe condition), after 4 weeks of therapy – 1.65 (the condition is not impaired). In group II this indicator testified to the maintenance of the painful condition in the subjects: before treatment the average indicator was 4.24 (moderately severe condition), after 4 weeks of therapy – 2.78 (borderline state). In this group of patients there were indicators corresponding to the feeling of maintaining a mild course of the disease, which confirms the results on the HAMD-21 scale.

On the CGI-I scale assessing the therapy efficacy, the results of group I patients were also statistically significantly positive: at the 2nd week of therapy based on circadian compliance, the average indicator was 2.53, after 4 weeks of therapy – 1.48. In patients of group II this indicator also showed an improvement in the state, but there was no significant improvement in their condition: at the 2nd week of therapy the average indicator was 3.63, after 4 weeks of therapy – 2.86. These results are presented in summary Table.

Conclusion. In the modern scientific literature, the drug treatment of anxiety-depressive disorders in patients with arterial hypertension is widely considered and the use of antidepressants with different chemical structure is analyzed [22]. However, works studying the treatment of hypertension comorbid with depressive disorders taking into account the individual biorhythmological status are rare, which gives clinical value to this study.

When comparing patients of the two study groups, it was found that in the group of patients who followed the principles of chronotherapy, namely antihypertensive and antidepressant therapy was prescribed taking into account the patient's biorhythmological status, the dynamics of improving the condition of patients in the form of reduction of depressive syndrome, more stable hemodynamic indicators was better than in the study group where the principle of chronotherapy was not observed. Maintenance of depressive symptoms creates unfavorable conditions and danger for decompensation of cardiac pathology and thereby for the patient's life.

Thus, comorbid mental affective pathology, namely depressive disorders, is a negative prognostic factor in patients with pathology of the cardiovascular system. The priority of antihypertensive therapy is undeniable. However, in the presence of concomitant depressive symptoms, neglecting to consult a psychiatrist to prescribe antidepressant therapy can delay treatment, impair its quality and thereby worsen the patient's quality of life.

The results of the studies have shown that a positive effect in the treatment of arterial hypertension, comorbid with manifestations of depression, is demonstrated by the complex use of antihypertensive therapy (drugs of the sartan group) with an antidepressant (mianserin) in accordance with the state of circadian rhythms of patients.

REFERENCES

1. Грехов ПА. Медико-биологические аспекты депрессии. Вестник ВолГУ. Серия 11. Естественные науки. 2017;7(2):35-43. DOI:<https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2017.2.5>
2. Гринь ЕВ. Принципы терапии рекуррентных депрессивных расстройств с учетом состояния биологических ритмов организма. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2012;4:88-95. <https://rucont.ru/efd/497585>
3. Дубатова ИВ, Лепявка СВ, Сафроненко АВ, Демидов ИА, Воякина ВГ. Коморбидность тревожно-депрессивных расстройств и общесоматической патологии. Главврач Юга России. 2019;4(68):52–55. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-trevozhno-depressivnyh-rastroystv-i-obshesomaticheskoy-patologii>
4. Иванченко ДН, Дорофеева НП, Шлык СВ. Медицинский вестник Юга России. Депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: влияние на прогноз. 2016;1:28-32. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2016-1-28-32>
5. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Психические расстройства и расстройства поведения. [Электронный ресурс]. <https://mkb-10.com/index.php?pid=4001>
6. Нуралиева НФ, Напалков ДА. (2014) Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. Актуальные вопросы кардиологии. 2014;69(9-10):21–26. <https://cyberleninka.ru/article/n/depressiya-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya-2/viewer>
7. Скибицкий ВВ, Скибицкий АВ, Фендрикова АВ. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):505-518. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-505-518>
8. Скрипніков АМ, Гринь КВ. Терапія рекуррентних депресивних розладів з урахуванням циркадіанності. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013;2(42):156-158. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-rekurentnih-depressivnih-rozladiv-z-urahuvannyam-tsirkadiannosti>
9. Степанова СИ. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. Москва: Наука. 1986:239.
10. Antypa N., Vogelzangs N., Meesters Y., Schoevers R., Penninx B.W. (2015). Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. *Depression and Anxiety*, vol. 33, no 1. DOI: 10.1002/da.22422
11. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37. PMID: 20526405
12. Grobler G. Major Depressive Disorder. *South African Journal of Psychiatry*. 2013;19(3):157–163. DOI: <https://doi.org/10.4102/sajpsy.2013.19i3.946>
13. Herasymenko LA. Psychosocial aspects of adjustment disorders in women. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2018;1:40–45. <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/7783>
14. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;193:203–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.067>
15. Lutsenko RV, Sydorenko AH, Bobyriov VM. Anhedonia at experimental models of chronic stress and its correction. *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;70(4):745–750. PMID: 29064798 <https://europepmc.org/article/med/29064798>
16. Lutsenko RV, Vlasova EV, Kolot EG, Gladka VM, Sidorenko AG. The exchange of monoamines during the experimental neurosis on the background of using of amide «2-hydroxy-n-naphthalen-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidene)». *Wiadomosci Lekarskie*. 2017;70(5):895–900.
17. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry*. 2016;209(3):216–221. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.171975>
18. Moise N, Davidson KW, Chaplin W, Shea S, Kronish I. Depression and clinical inertia in patients with uncontrolled hypertension. *J Am Med A Intern Med*. 2014;174(5):818–819. doi:10.1001/jamainternmed.2014.115
19. Müller M.J., Cabanel N., Olschinski C., Jochim D., Kundermann B. (2015). Chronotypes in patients with nonseasonal depressive disorder: Distribution, stability and association with clinical variables. *Chronobiology International*, vol. 32(10), pp. 1–9. DOI: 10.3109/07420528.2015.1091353
20. Paris J. The mistreatment of major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2014;59(3):148–151. doi:10.1177/070674371405900306
21. Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016;58(5):514–528. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.11.003>
22. Vázquez M.A., Mukamutara J., Meireles O.M.Y., et al. (2019). Depressive disorders and vital events in patients with arterial hypertension and its relationship with therapeutic adherence. *Mul Med*, vol. 23(5), pp. 1079-1094.

SUMMARY

CLINICAL, PHARMACOTHERAPEUTIC AND BIORHYTHMOLOGICAL PECULIARITIES OF DEPRESSIVE DISORDERS, COMORBID WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

¹Hryn K., ¹Sydorenko A., ¹Vlasova O., ¹Kolot E.,
²Martynenko Y.

¹Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Clinical Immunology and Allergology, Poltava; ²Communal Enterprise «Regional Institution for Providing Psychiatric Care of Poltava Regional Council», Ukraine

The spread of depressive disorders is extra high nowadays. Depressive disorders are widespread mental disorders in the structure of mental pathology, both causes of psychiatrists' visit, and causes of medical aid. The presence of depressive syndrome in patients with cardiovascular system leads to deterioration patient's condition and adaptive abilities and aggravates somatic abnormality. Adequate therapy causes their reduction, prevention of recurrence and decompensation of comorbid somatic pathology, and eliminates severe medical and prevents social consequences. The study of clinical aspects of depressive conditions which are accompanied with pathology is one of the direction not only psychiatric, but also common pharmacotherapeutic investigations.

The aim of the investigation was to determine clinical, pharmacotherapeutic and biorhythmic peculiarities of depressive disorders in patients with comorbid cardiac pathology. And also

assessment of efficacy of complex therapy based on chronotherapy principle was used.

50 patients (female patients) with depressive disorders were involved in this investigation. This was performed based on “Depressive disorders of organic genesis, characterized by somatic pathology” (F 06.35), “Somatoform disorder” of heart and cardiovascular system (F 45.30), “Mild depressive episode” (F 32.00), and also comorbid arterial hypertension confirmed by physician. Clinical, laboratory, clinical and psychopathological investigations using psychodiagnostic scales (scale HAMD-21, CGI-S, CGI-I) were used. Individual biorhythmic status was established and it requires medicamentous therapy.

Comparing patients of both groups, it has been detected a group of patients in whom principles of chronotherapy, especially antihypertensive and antidepressive therapy were prescribed, dynamics of patient’s improvement was better than in the investigated group where the principle of chronotherapy was observed.

Keywords: depressive disorders, comorbidity, cardiac pathology, chronotherapy.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И БИОРИТМОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, КОМОРБИДНЫХ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

¹Гринь Е.В., ¹Сидоренко А.Г., ¹Власова Е.В., ¹Колот Э.Г., ²Мартыненко Я.П.

¹Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра экспериментальной и клинической фармакологии с клинической иммунологией и аллергологией, Полтава; ²КП «Полтавская областная клиническая психиатрическая больница им. А.Ф. Мальцева Полтавского облсовета», Украина

Показатели распространенности аффективных расстройств по сей день являются чрезвычайно высокими. Депрессивные расстройства – самые распространенные психические нарушения в структуре психической патологии, как среди причин обращения к психиатрам, так и среди всех причин обращения за медицинской помощью. Наличие депрессивного синдрома у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы приводит к ухудшению качества жизни и адаптационных способностей больных, усугубляет течение соматической патологии. Адекватная терапия депрессий приводит к их редукции, предупреждению рецидивов психической патологии и декомпенсации коморбидной соматической патологии, устраняет тяжелые медицинские и предупреждает социальные последствия. Изучение клинических аспектов депрессивных состояний, которые сопровождают кардиальную патологию, остается и сегодня одним из главных направлений не только психиатрических, но и общемедицинских, фармакотерапевтических исследований.

Целью исследования явилось определение клинических, фармакотерапевтических и биоритмологических особенностей депрессивных расстройств у пациентов с коморбидной кардиальной патологией и оценка эффективности комплексной терапии, основанной на принципах хронотерапии.

Проведено комплексное обследование 50 женщин с депрессивными расстройствами в рамках «Депрессивного

расстройства органического генеза, обусловленного соматической патологией» (F06.35), «Соматоформного расстройства» сердца и сердечно-сосудистой системы (F 45.30), «Легкого депрессивного эпизода» (F 32.00), а также коморбидной артериальной гипертензией, подтвержденной терапевтом. Проведено клинико-anamnestическое, лабораторное, клинико-психопатологическое обследование с использованием психодиагностических шкал - HAMD-21, CGI-S, CGI-I. Установленный индивидуальный биоритмологический статус учитывался при выборе способа назначения медикаментозной терапии в зависимости от акрофазы физиологического (вегетативного) параметра.

Сравнение результатов двух групп выявило, что в группе пациентов, в которой соблюдались принципы хронотерапии, в частности антигипертензивная и антидепрессивная терапия назначалась с учетом биоритмологического статуса пациента, динамика улучшения состояния пациентов в виде редукции депрессивного синдрома, более стабильных показателей гемодинамики была лучше, чем в группе, где принцип хронотерапии не соблюдался.

რეზიუმე

კარდიულ პათოლოგიასთან კომორბიდული დეპრესიული დარღვევების კლინიკური, ფარმაკოთერაპიული და ბიორიტმოლოგიური თავისებურებები

¹ე.გრინი, ¹ა.სიდორენკო, ¹ე.ვლასოვა, ¹ე.კოლოტი, ²ი.მარტინენკო

¹უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, ექსპერიმენტული და კლინიკური ფარმაკოლოგიის კათედრა კლინიკური იმუნოლოგიით და ალერგოლოგიით, პოლტავა; ²პოლტავას ა.მალცევის სახელობის საოლქო კლინიკური ფსიქიატრიული საავადმყოფო, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა დეპრესიული დარღვევების კლინიკური, ფარმაკოთერაპიული და ბიორიტმოლოგიური თავისებურებების განსაზღვრა პაციენტებში კომორბიდული კარდიული პათოლოგიით და ქრონოთერაპიის პრინციპებზე დაფუძნებული კომპლექსური თერაპიის ეფექტურობის შეფასება.

ჩატარებულია 50 ქალის კომპლექსური კვლევა, რომელთაც აღენიშნებოდათ “სომატური პათოლოგიით გამოწვეული ორგანული გენეზის დეპრესიული დარღვევები” (F06.35), “გულის და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სომატოფორმული დარღვევები” (F45.30), “მსუბუქი დეპრესიული ეპიზოდი” (F32.00), ასევე, კომორბიდული არტერიული ჰიპერტენზია, დადასტურებული თერაპევტის მიერ. ჩატარებულია კლინიკურ-ანამნეზური, ლაბორატორიული, კლინიკურ-ფსიქოპათოლოგიური კვლევა ფსიქოდიანოსტიკური შკალების - HAMD-21, CGI-S, CGI-I გამოყენებით. მედიკამენტური თერაპიის შერჩევის დროს მხედველობაში მიიღებოდა დადგენილი ინდივიდუალური ბიორიტმოლოგიური სტატუსი ფიზიოლოგიური (ვეგეტატიური) პარამეტრის აკროფაზისაგან დამოკიდებულებით.

ორი ჯგუფის შედეგების შედარების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ პაციენტების ჯგუფში, რომელშიც გათვალისწინებული იყო ქრონოთერაპიის პრინციპები, კერძოდ – ანტიჰიპერტენზიული და ანტიდეპრესიული თერაპია ინიშნებოდა პაციენტის ბიორიტმოლოგიური

სტატუსის გათვალისწინებით, პაციენტების მდგომარეობის გაუმჯობესება დეპრესიული სინდრომის რეგულაციის და ჰემოდინამიკის უფრო სტაბილური

მანევრებლების სახით იყო უფრო მეტად გამოხატული, ვიდრე იმ ჯგუფში, სადაც ქრონოთერაპიის პრინციპი დაცული არ იყო.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ И ПРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ – ПОСТПРАНДИАЛЬНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

^{1,2}Соловьева Г.А., ^{1,3}Кваченюк Е.Л., ¹Альянова Т.С., ¹Свиницкий И.А.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Медицинский центр «Универсальная клиника «Обери», Киев; ³КНП «Киевский городской консультативно-диагностический центр» исполнительного органа Киевского городского совета, Киев, Украина

Диспепсия является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью к врачам общей практики – семейной медицины, терапевтам и гастроэнтерологам [1], существенно усиливая нагрузку на систему здравоохранения. Органическая природа диспепсических жалоб выявляется лишь в небольшом проценте случаев – около 30%, в то время как в 70% устанавливается диагноз функциональной диспепсии (ФД) [1,2].

Согласно современным представлениям, ФД имеет мультифакторную природу: нарушение опорожнения желудка, желудочной аккомодации, повышенная чувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) к перерастяжению, кислоте и другим интралюминальным стимулам, повышенная проницаемость слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, пищевые антигены, влияние внешней среды, воспаление ДПК низкой активности, психологические факторы, инфекция *Helicobacter pylori* [3].

По результатам кросс-секционного популяционного исследования среди 6300 жителей США, Канады и Великобритании, средние показатели распределения ФД по типам были следующими: постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) – 61%, эпигастральный болевой синдром (ЭБС) – 18%, вариант перекреста ПДС–ЭБС – 21%. Анализ распределения в этих странах выявил определенные различия, однако во всех трех странах наиболее частым типом ФД был ПДС (59% – в США, 63% – в Канаде, 63% – в Великобритании) [4].

Несмотря на высокий интерес к проблеме лечения ФД, стандартные подходы к ведению пациентов эффективны лишь в 15–30% случаев [5]. Актуальным является применение при ПДС прокинетики, современный представитель которых – итоприда гидрохлорид (в Украине зарегистрирован под торговым названием «Мотоприд») – активирует и координирует пропульсивную моторику желудочно-кишечного тракта благодаря антагонизму к допаминовым D₂-рецепторам и ингибирующей активности ацетилхолинэстеразы. Препарат активирует высвобождение ацетилхолина и ингибирует его распад [6].

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости

дальнейшего глубокого и всестороннего изучения указанной проблемы.

Цель исследования - сравнительная оценка эффективности комбинированной эрадикационной и прокинетики терапии и только эрадикационной терапии в лечении функциональной диспепсии – постпрандиального дистресс-синдрома путем изучения их влияния на клинические проявления заболевания, психологический статус и качество жизни пациентов.

Материал и методы. Проведено рандомизированное проспективное исследование среди пациентов с ФД–ПДС. Набор пациентов проводился с апреля по декабрь 2020 г. на базе Коммунального некоммерческого предприятия «Киевский городской консультативно-диагностический центр» исполнительного органа Киевского городского совета (Киев, Украина). Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации и Гармонизированного руководства по надлежащей клинической практике (ICH E6(R2) GCP).

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет; наличие функциональной диспепсии – постпрандиального дистресс-синдрома (ФД–ПДС) согласно критериям Римского консенсуса IV; наличие инфекции *Helicobacter pylori*; полное понимание характера исследования и предоставление письменного информированного согласия на участие в нем.

Критерии исключения: наличие органических, системных и/или метаболических заболеваний, которые могли объяснить наличие симптомов при осмотре или углубленном исследовании (включая эзофагогастроуденоскопию); любой из следующих тревожных симптомов: начало симптомов в возрасте >45 лет, постоянная рвота, признаки кровотечения, железодефицитная анемия, семейный анамнез рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта, прогрессирующая дисфагия и/или одиофагия; известная или возможная наркотическая и/или алкогольная зависимость; наличие сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозного лечения.

В исследование включено 126 пациентов, разделенных на 2 исследуемые группы: I группа (основная) – 65 паци-

ентов, получавших эрадикационную терапию и прокинетики итоприда гидрохлорид (препарат «Мотоприд», Киевский витаминный завод) по 50 мг три раза в день; II группа (сравнения) – 61 пациент, получавший только эрадикационную терапию. Детальная клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

Диагноз ФД-ПДС устанавливался на основании Римских критериев IV: неприятное постпрандиальное переполнение или раннее насыщение, достаточно серьезное, чтобы повлиять на повседневную жизнь или способность принять обычный объем пищи, в течение 3 или более дней в неделю на протяжении последних 3 месяцев, как минимум, с 6-месячным анамнезом.

Установление наличия инфекции *Helicobacter pylori* проводилось с помощью быстрого одноэтапного иммунохроматографического анализа обнаружения антигена *Helicobacter pylori* в образцах стула с помощью моноклональных антител, либо с помощью ПЦР на ДНК *Helicobacter pylori*, или с помощью гистологического метода.

В исследовании использовались три шкалы: шкала Ликерта (Likert scale), состоящая из 7 пунктов – для оценки степени выраженности диспепсических и сопутствующих гастроэнтерологических симптомов; госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [7] – для оценки степени выраженности тревоги и депрессии в динамике; опросник SF-36 [8] – для оценки показателей качества жизни (оценивались домены: PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье).

В начале исследования все пациенты были проинструктированы, как заполнять дневник для регистрации интенсивности постпрандиального переполнения и раннего насыще-

ния, HADS и SF-36, а также возможных побочных эффектов терапии.

Длительность лечения составила 14 дней. Суммарная длительность исследования – 30 дней. Хронограмма исследования отображена в таблице 2.

Статистический анализ осуществляли с использованием лицензионного пакета STATA 12. Для анализа результатов исследования использовались методы вариационной статистики с расчетом частотных характеристик исследуемых показателей (%), средних величин и оценки их вариабельности (стандартное отклонение – SD).

Для проверки статистических гипотез о виде распределения применён критерий Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения значений оценка статистической значимости разницы между группами для сравнения количественных параметров проводилась по t-критерию, данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (M±SD). В случае несоответствия первичных данных параметрам нормального распределения для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для анализа показателей в динамике.

Для сравнительного анализа частотных характеристик показателей между группами использовали критерий Хи-квадрат (χ^2) и Хи-квадрат с поправкой Йетса в случае малого числа наблюдений в подгруппах.

Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Участники исследования не отличались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ) и длительности симптомов ФД-ПДС. Все 126 пациентов, включенные в исследование, были комплаентны по назначаемым препаратам и полностью завершили все процедуры исследования. Динамика симптомов ФД-ПДС отображена на рис. 1.

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Характеристика	Клиническая группа		p
	I группа (n=65)	II группа (n=61)	
Возраст, годы (M±SD)	35,7±6,7	35,5±5,1	0,061*
Женщины/мужчины, n	60/5	57/4	0,848*
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	24,5±4,8	23,8±3,9	0,506*
Длительность симптомов ФД-ПДС, месяцы (M±SD)	32,5±11,7	31,6±10,9	0,704*

* – t-test; нет статистической разницы показателей, $p > 0,05$

Таблица 2. Хронограмма исследования

Процедуры	День 0	День 15	День 30
Подписание информированного согласия	+		
Оценка критериев включения/исключения	+		
Сбор анамнеза	+		
Психологический анамнез	+		
Физикальное обследование	+	+	+
Наличие симптомов ПДС*	+	+	+
HADS *	+	+	+
SF-36 *	+		+
Оценка наличия нежелательных явлений *	+	+	+

* – процедура проводилась заслепленным членом команды

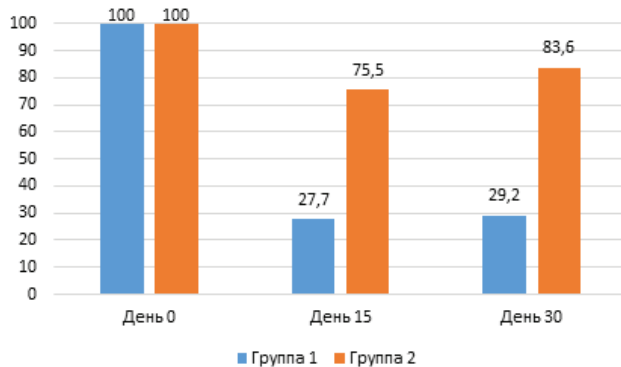


Рис. 1. Процент наличия симптомов ФД–ПДС в исследуемых группах в зависимости от типа лечения

После окончания 14-дневного курса в I группе наличие симптомов ФД–ПДС наблюдалось у 27,7% пациентов, во II группе этот показатель был статистически значимо выше – 75,5% ($p=0,015$). На 30 день у некоторых пациентов наблюдался рецидив симптомов, однако суммарно в I группе симптомы ФД–ПДС присутствовали у 29,2%, во II группе – у 83,6% пациентов. Анализ результатов продемонстрировал наличие статистически значимой разницы между группами – $p=0,023$. Таким образом, более эффективному и длительному снижению симптомов ФД–ПДС в сравнении с только эрадикационной терапией.

Степень выраженности симптомов ФД–ПДС по шкале Ликерта оценивалась отдельно для постпрандиальной тяжести и раннего насыщения. Результаты этих показателей в динамике представлены на рис. 2 и 3.

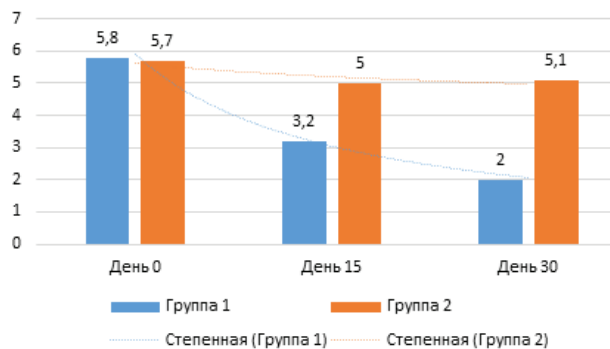


Рис. 2. Степень выраженности постпрандиальной тяжести по шкале Ликерта в исследуемых группах в зависимости от типа лечения, баллы

На момент начала исследования группы были сопоставимы по степени выраженности симптома постпрандиальной тяжести по шкале Ликерта: этот показатель среди пациентов из I группы составил $5,8\pm0,5$ балла, во II группе – $5,7\pm0,4$ ($p>0,05$). На 15 день степень выраженности постпрандиальной тяжести в I группе была статистически значимо ниже, чем во II группе – $3,2\pm0,1$ балла и $5,0\pm0,2$ баллов, соответственно ($p=0,046$). Эта разница сохранилась и на 30 день – показатель выраженности симптома постпрандиальной тяжести в I группе составил $2,0\pm0,1$ балла, во II группе – $5,1\pm0,3$ баллов ($p=0,034$). Тренд снижения степени проявления симптома был более выраженным в I группе. Следует сделать вывод о том, что итоприда гидрохлорид в составе

комбинированной терапии статистически значимо снижает проявление постпрандиальной тяжести по шкале Ликерта на 15 и 30 дни наблюдения.

На момент начала исследования группы не отличались по степени проявления симптома раннего насыщения по шкале Ликерта: этот показатель среди пациентов I группы составил $5,6\pm0,5$ баллов, во II группе – $5,5\pm0,5$ ($p>0,05$). На 15 день степень выраженности раннего насыщения в I группе была статистически значимо ниже, чем во II группе – $3,4\pm0,2$ балла и $5,1\pm0,5$ балла, соответственно ($p=0,042$). Динамика сохранялась на 30 день – показатель выраженности симптома раннего насыщения в I группе составил $1,7\pm0,2$ балла, во II группе – $4,8\pm0,5$ балла ($p=0,021$). Тренд снижения степени проявления симптома был более выраженным в I группе, что свидетельствует о статистически значимом снижении проявления симптома раннего насыщения по шкале Ликерта на 15 и 30 дни наблюдения при добавлении прокинетики итоприда.

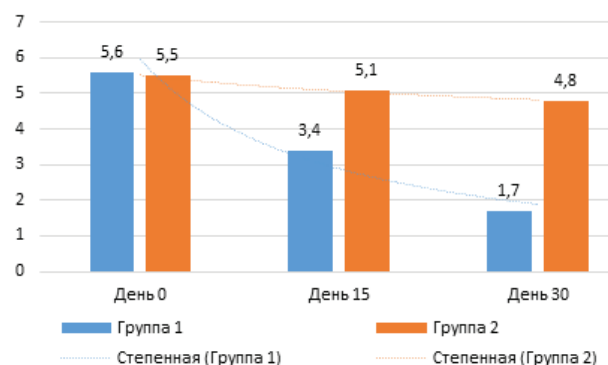


Рис. 3. Степень выраженности симптома раннего насыщения по шкале Ликерта в исследуемых группах в зависимости от типа лечения, баллы

Степень выраженности изжоги в группах на момент начала исследования статистически значимо не отличалась: этот показатель составил $3,8\pm0,4$ балла в I группе и $4,0\pm0,5$ балла во II группе ($p>0,05$). На 15 день наблюдалось незначительное снижение выраженности показателя: до $3,0\pm0,4$ балла – в I группе, $3,8\pm0,5$ балла – во II группе, однако статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,068$). На 30 день степень выраженности изжоги у пациентов I группы была существенно ниже и составила $1,5\pm0,1$ балла, во II группе – $3,5\pm0,3$ балла ($p=0,038$). Таким образом, комбинированная эрадикационная и прокинетиическая терапия статистически значимо снижает степень выраженности изжоги на 30 день наблюдения.

Степень выраженности тошноты по шкале Ликерта на момент начала исследования составила $4,9\pm0,5$ балла в I группе и $4,8\pm0,5$ балла – во II группе ($p>0,05$). На 15 день наблюдалось статистически значимое снижение показателя в I группе до $3,0\pm0,2$ баллов, в то время как во II группе он практически не изменился и составил $4,6\pm0,4$ балла ($p=0,042$). Подобная тенденция сохранилась и на 30 день: степень выраженности тошноты в I группе была статистически значимо ниже, чем во II группе – $1,2\pm0,1$ балла и $4,7\pm0,6$ балла, соответственно ($p=0,026$). Следует сделать вывод, что итоприда гидрохлорид в составе комбинированной терапии статистически значимо снижает степень выраженности тошноты по шкале Ликерта на 15 и 30 дни наблюдения. Динамика показателей депрессии и тревоги среди пациентов показана на рис. 4.

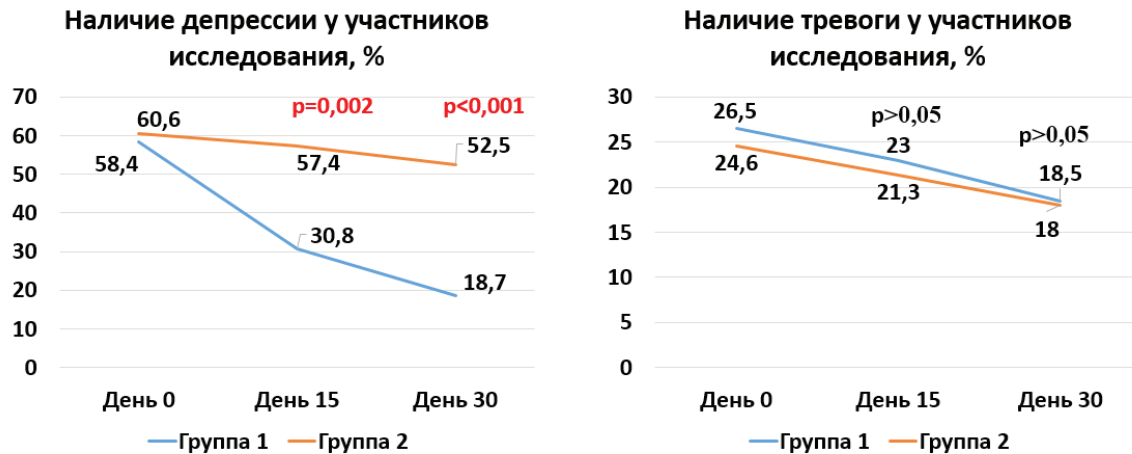


Рис. 4. Динамика наличия депрессии и тревоги в исследуемых группах в зависимости от типа лечения, %

Таблица 3. Показатели качества жизни по шкале SF-36

Исследуемая группа		Показатель качества жизни							
		PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
I группа (n=65)	День 0	75,2 (70,1 – 79,3)	66,1 (60,1 – 72,1)	58,6 (54,2 – 63,4)	58,4 (54,2 – 60,6)	56,0 (51,8 – 61,2)	77,7 (75,8 – 80,2)	76,2 (73,0 – 79,4)	77,2 (73,0 – 80,4)
	День 30	81,8 (77,1 – 85,6)	75,6 (72,0 – 79,8)	68,0 (64,0 – 72,0)	64,7 (61,7 – 68,4)	66,2 (62,2 – 70,2)	87,1 (83,9 – 90,1)	80,0 (75,2 – 84,8)	77,1 (74,0 – 80,3)
p ₁		0,032*	0,039*	0,0001*	0,041*	0,0001*	0,048*	0,236	0,946
II группа (n=61)	День 0	75,4 (69,6 – 85,3)	69,0 (60,9 – 78,1)	58,5 (51,0 – 66,0)	56,2 (51,4 – 67,9)	57,7 (50,6 – 64,5)	80,5 (78,3 – 85,7)	75,3 (73,3 – 82,3)	78,6 (75,9 – 83,3)
	День 30	76,4 (70,1 – 82,7)	70,0 (65,2 – 74,8)	63,2 (55,4 – 71,0)	60,4 (50,0 – 68,8)	59,0 (52,4 – 62,6)	81,5 (77,2 – 86,8)	76,0 (72,1 – 83,9)	78,8 (76,1 – 83,5)
p ₂		0,672	0,834	0,142	0,246	0,420	0,623	0,734	0,842

* – t-тест; статистическая разница результатов, $p < 0,05$

Среди участников исследования депрессия (клиническая и скрытая) выявлена у 58,4% пациентов I группы и 60,6% пациентов II группы ($p > 0,05$). На фоне лечения на 15 день показатель депрессии был статистически значимо ниже в I группе в сравнении со II группой – 30,8% и 57,4%, соответственно ($p = 0,002$). На 30 день тенденция сохранялась: среди пациентов I группы депрессия наблюдалась у 18,7%, во II группе этот показатель составил 52,5% ($p < 0,001$).

На момент начала исследования группы не отличались по количеству пациентов с тревогой (клинической и скрытой) по шкале HADS: тревога выявлена у 26,5% пациентов I группы и 24,6% II группы ($p > 0,05$). На 15 день этот показатель составил 23% в I группе и 21,3% во II группе, статистически значимого различия в показателях не выявлено ($p > 0,05$). На 30 день тревога была у 18,5% из I группы и 18% из II группы ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что дополнительное назначение итоприда гидрохлорида способствует снижению уровня депрессии у пациентов с ФД–ПДС, но не влияет на уровень тревоги.

Динамика показателей качества жизни по шкале SF-36 приведена в таблице 3.

Так, на фоне лечения на 30 день в I группе наблюдалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни по доменам PF, RP, BP, GH, VT и SF ($p < 0,05$). Изменение показателей качества жизни во II группе не наблюда-

лось ($p > 0,05$). Таким образом, итоприда гидрохлорид в составе комбинированной терапии способствует улучшению показателей качества жизни.

В целом полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными других исследований, в которых продемонстрирована безопасность итоприда гидрохлорида и его способность положительно влиять на выраженность боли в эпигастрии и постприандиального переполнения [9-12].

Тревога и депрессия считаются потенциальными факторами патогенеза ФД. Популяционное исследование DIGEST продемонстрировало, что у лиц, имеющих повышенные проявления психологического стресса, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта диагностируются чаще, чем в популяции [13].

Р. Аго и соавт. опубликовали результаты, которые продемонстрировали снижение уровня качества жизни у пациентов с ФД по всем доменам SF-36, кроме RE, в сравнении с оценкой этих показателей у практически здоровых лиц без диспепсических симптомов. Авторы также сравнивали полученные данные с предыдущими испытаниями, которые проходили в западноевропейских странах, и пришли к выводу, что в результатах имеются лишь незначительные различия [14].

Следовательно, коррекция проявлений психологического стресса и улучшение качества жизни являются значимыми

задачами при ведении пациентов с ФД–ПДС, а результаты проведенного нами исследования продемонстрировали положительное влияние применения итоприда гидрохлорида (мотоприд) в составе комбинированной терапии на вышеуказанные показатели.

Ограничения исследования: в рамках данного исследования не предусмотрено плацебо-контроля, пациенты из контрольной группы получали лишь эрадикационную терапию, в отличие от пациентов из исследовательской группы, которые дополнительно получали прокинетики итоприд. Данный недостаток частично устранялся с помощью метода ослепления (маскировки) части команды, что обеспечивало объективизацию результатов оценки лечения.

Выводы. Комбинированная эрадикационная и прокинетическая терапия в сравнении с только эрадикационной терапией является более эффективной в лечении ФД–ПДС. Дополнительное назначение итоприда гидрохлорида (мотоприд) способствует более эффективному снижению выраженности и более длительному устранению симптомов заболевания, снижению уровня депрессии и улучшению показателей качества жизни по шкалам физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизненной активности, социального функционирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional dyspepsia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2020 Jan 15;101(2):84–88.
2. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1853–1863. doi: 10.1056/NEJMra1501505.
3. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
4. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):252–262. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7.
5. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1262–1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
6. Маев ИВ, Трухманов АС, Шептулин АА, Симаненков ВИ, Абдулхаков СР, Агафонова НА, и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):7–14. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14.
7. Zigmund AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
8. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–483.
9. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):832–840.
10. Huang X, Lv B, Zhang S, Fan YH, Meng LN. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7371–7377. doi: 10.3748/wjg.v18.i48.7371.
11. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguère M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008 Jun;57(6):740–746. doi: 10.1136/gut.2007.132449.
12. Choi MG, Rhee PL, Park H, et al. Randomized, controlled, multi-center trial: comparing the safety and efficacy of DA-9701 and itopride hydrochloride in patients with functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015 Jul 30;21(3):414–422. doi: 10.5056/jnm14117.
13. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:29–37.
14. Aro P, Talley NJ, Johansson SE et al. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology*. 2015;148(5):928–937. doi: 10.1053/j.gastro.2015.01.039.

SUMMARY

INFLUENCE OF COMBINED ERADICATION AND PROKINETIC THERAPY ON CLINICAL MANIFESTATIONS, PSYCHOLOGICAL STATUS AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA – POSTPRANDIAL DISTRESS SYNDROME: RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY

^{1,2}Solovyova G., ^{1,3}Kvacheniuk K., ¹Alianova T., ¹Svitsitskiy I.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv; ²Gastro center of the Clinic “Oberig”, Kyiv; ³CNE “Kyiv City Consultative and Diagnostic Center” of the executive body of the Kyiv City Council, Kyiv, Ukraine

Functional dyspepsia – postprandial distress-syndrome (FD–PDS) is one of the most common reasons for seeking medical attention of general practitioners, internists and gastroenterologists worldwide. Standard approaches to the treatment of patients with postprandial distress syndrome are only effective in small amount of cases.

Aim of the study - comparative assessment of the effectiveness of combined eradication and prokinetic therapy and eradication therapy only in the treatment of FD–PDS by studying their effect on the clinical manifestations of the disease, patients’ psychological status and quality of life.

This was a randomized prospective study among patients with FD–PDS in the presence of *Helicobacter pylori* invasion. Participants from group 1 – 65 patients – received eradication therapy and prokinetic itoprid hydrochloride 50 mg three times a day; participants in group 2 – 61 patients – received only eradication therapy for 14 days. *Helicobacter pylori* was evaluated using a rapid one-step immunochromatographic test to detect stool antigen, or using PCR for *Helicobacter pylori* DNA, or using a histological method. To assess the severity of dyspeptic and concomitant gastroenterological symptoms, a 7-point Likert scale was used; to assess the severity of anxiety and depression in dynamics - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); to assess the quality of life indicators - the SF-36 questionnaire. The duration of the study was 30 days.

Combined eradication and prokinetic therapy, in comparison with eradication therapy only, is more effective in the treatment of FD-PDS. The additional use of itopride hydrochloride contributes to a more effective decrease in the severity and a longer elimination of symptoms of the disease ($p < 0.05$), helps to reduce the level of depression ($p = 0.002$) and improve the quality of life indicators on the scales of physical functioning ($p = 0.032$), role-physical functioning ($p = 0.039$), bodily pain ($p = 0.0001$), general health ($p = 0.041$), vitality ($p = 0.0001$), social functioning ($p = 0.048$).

Keywords: functional dyspepsia, postprandial distress syndrome, clinical manifestations, anxiety, depression, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭРАДИКАЦИОННОЙ И ПРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ – ПОСТПРАНДИАЛЬНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ (РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

^{1,2}Соловьева Г.А., ^{1,3}Кваченюк Е.Л., ¹Альянова Т.С., ¹Свиницкий И.А.

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев; ²Медицинский центр «Универсальная клиника «Обери», Киев; ³КНП «Киевский городской консультативно-диагностический центр» исполнительного органа Киевского городского совета, Украина

Функциональная диспепсия – постпрандиальный дистресс-синдром (ФД–ПДС) является одной из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью к врачам общей практики – семейной медицины, терапевтам и гастроэнтерологам. Стандартные подходы к ведению пациентов эффективны лишь в небольшой части случаев. Цель исследования - сравнительная оценка эффективности комбинированной эрадикационной и прокинетической терапии и только эрадикационной терапии в лечении функциональной диспепсии – постпрандиального дистресс-синдрома путем изучения их влияния на клинические проявления заболевания, психологический статус и качество жизни пациентов.

Проведено рандомизированное проспективное исследование среди пациентов с ФД–ПДС при наличии инвазии *Helicobacter pylori*. I группу составили 65 пациентов, которые получали эрадикационную терапию и прокинетик итоприда гидрохлорид по 50 мг три раза в день; II группу - 61 пациент, получавший только эрадикационную терапию. Обе группы получали лечение на протяжении 14 дней. Оценка наличия инфекции *Helicobacter pylori* проводилась с помощью быстрого одноэтапного иммунохроматографического анализа для обнаружения антигена в образцах стула с помощью моноклональных антител или с помощью ПЦР на ДНК *Helicobacter pylori*, или с помощью гистологического метода. Для оценки степени выраженности диспепсических и сопутствующих гастроэнтерологических симптомов использовалась шкала Ликерта из 7 пунктов; для оценки степени выраженности тревоги и депрессии в динамике – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); для оценки

показателей качества жизни – опросник SF-36. Длительность исследования составила 30 дней.

Комбинированная эрадикационная и прокинетическая терапия в сравнении только с эрадикационной терапией является более эффективной в лечении ФД–ПДС. Дополнительное назначение итоприда гидрохлорида способствует более эффективному снижению выраженности и более длительному устранению симптомов заболевания ($p < 0,05$), а также снижению уровня депрессии ($p = 0,002$) и улучшению показателей качества жизни по шкалам физического ($p = 0,032$), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ($p = 0,039$), интенсивности боли ($p = 0,0001$), общего состояния здоровья ($p = 0,041$), жизненной активности ($p = 0,0001$), социального функционирования ($p = 0,048$).

რეზიუმე

კომბინირებული ერადიკაციული და პროკინეტიკური თერაპიის გავლენა ფუნქციური დისპეპსიით - პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომით პაციენტების კლინიკურ გამოვლინებებზე, ფსიქოლოგიურ სტატუსსა და სიცოცხლის ხარისხზე (რანდომიზებული პროსპექტული კვლევა)

^{1,2}გ.სოლოვიოვა,^{1,3}ე.კვანენიუკი,¹ტ.ალიანოვა,¹ი.სვინციციკი

¹ა.ბოგომოლევცის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კიევი; ²სამედიცინო ცენტრი “უნივერსალური კლინიკა “ობერიგი”, კიევი; ³“კიევის საქალაქო საკონსულტაციო-დიაგნოსტიკური ცენტრი”, უკრაინა

ფუნქციური დისპეპსია - პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომი წარმოადგენს ზოგადი პრაქტიკის ექიმთან (ოჯახის ექიმი, თერაპევტი, გასტროენტეროლოგი) სამედიცინო დახმარებისათვის მიმართვიანობის ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს. პაციენტების მართვისადმი სტანდარტული მიდგომები შემთხვევათა მხოლოდ მცირე ოდენობაშია ეფექტური.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კომბინირებული ერადიკაციული და პროკინეტიკური თერაპიის და მხოლოდ ერადიკაციული თერაპიის ეფექტურობის შედარებითი შეფასება ფუნქციური დისპეპსიის - პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომის მკურნალობაში მათი გავლენის შესწავლით დაავადების კლინიკურ გამოვლინებებზე, ფსიქოლოგიურ სტატუსსა და პაციენტების სიცოცხლის ხარისხზე.

ჩატარებულია ფუნქციური დისპეპსიით - პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომით პაციენტების რანდომიზებული პროსპექტული კვლევა *Helicobacter pylori*-ის ინვაზიის პირობებში. I ჯგუფი შეადგინა 65 პაციენტმა, რომლებიც იღებდნენ ერადიკაციულ თერაპიას და პროკინეტიკურ საშუალებას – იტოპრიდ ჰიდროქლორიდს, 50 მგ სამჯერ დღეში; II ჯგუფი შეადგინა 61 პაციენტმა მხოლოდ ერადიკაციული თერაპიით. ორივე ჯგუფის მკურნალობა გრძელდებოდა 14 დღე. *Helicobacter pylori*-ის ინფექციის არსებობის კვლევა ჩატარდა სწრაფი ერთეტაპიანი იმუნოქრომატოგრაფიული ანალიზის მეთოდით ანტიგენის აღმოჩენისათვის განავლის ნიმუშებში მონოკლონური ანტისხეულების გამოყენებით, ან პჯრ-ით *Helicobacter pylori*-ის დნმ-ზე, ან პოსტოლოგიური მეთოდით. დისპეპსიური და თანმხლები გასტროენტეროლოგიური სიმპტომების გამოხატულების ხარისხის შეფასებისათვის

გამოიყენებული იყო ლიკერტის 7-პუნქტიანი შკალა, შფოთვისა და დეპრესიის გამოხატულების ხარისხის შეფასებისათვის დინამიკაში – შფოთვისა და დეპრესიის პოსტიტალური შკალა (HADS), სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების შეფასებისათვის – კითხვარი SF-36. კვლევის ხანგრძლივობამ შეადგინა 30 დღე.

კომბინირებული ერადიკაციული და პროკინეტიკური თერაპია, მხოლოდ ერადიკაციულ თერაპიასთან შედარებით, უფრო ეფექტურია ფუნქციური დისპეპსიის - პოსტპრანდიული დისტრეს-სინდრომის მკურნალობისათვის. იტოპრიდ ჰიდროქლორიდის დამატებით

დანიშვნა ხელს უწყობს გამოხატულების ხარისხის უფრო ეფექტურ შემცირებას და დაავადების სიმპტომების უფრო ხანგრძლივ მოცილებას ($p<0,05$), ასევე, დეპრესიის დონის შემცირებას ($p=0,002$) და სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლების გაუმჯობესებას ფიზიკური ($p=0,032$), ფიზიკური მდგომარეობით განპირობებული როლური ფუნქციონირების ($p=0,039$), ტკივილის ინტენსივობის ($p=0,0001$), ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობის ($p=0,041$), ცხოვრებისეული აქტივობის ($p=0,0001$) და სოციალური ფუნქციონირების ($p=0,048$) შკალების მიხედვით.

INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON THE CHOLECYSTOKININ LEVELS IN PATIENTS WITH GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Sirchak Ye., Derbak M., Stan M., Petrichko O.

State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University», Medical Faculty, Ukraine

Diabetes mellitus (DM) represents a serious medical and social problem, due to its high prevalence, as well as severe complications that lead to early disability and mortality [11]. The experts from International Diabetes Federation (IDF) and World Health Organization (WHO) predict that by 2030 there are expected to more than 552 million patients with DM [12]. Moreover, up to 90% of these patients will be patients with type 2 DM. In addition, 183 million people with DM remain undiagnosed [4].

The increased interest towards gastro-esophageal reflux disease (GERD) is caused by the high prevalence of this disease with a permanent upward trend (~5% annual increase) [8]. Moreover, in some cases, extra-esophageal manifestations may come to the foreground in clinical findings [9]. In addition, in 25% of cases, GERD occurs along with extra-esophageal symptoms: bronchopulmonary, cardiac, otorhinolaryngopharyngeal, and dental [1,3,6,2].

Of particular interest is the study of the peculiarities of clinical findings and diagnostics of GERD in patients with DM. It is known that the pathogenesis of GERD with DM is based on the development of diabetic neuropathy, which causes disruption of the motor function of esophagus and stomach. Protective mechanisms are also disrupted, in particular, the antireflux barrier function of the gastroesophageal junction and the lower esophageal sphincter are weakened, the esophageal clearance and resistance of the esophagus mucosa are reduced, and timely emptying of stomach contents is disrupted [10,12]. The lesion of digestive organs in patients with DM is also associated with secretion dysregulation, inactivation of hormones and increments, electrolyte disruptions in patients with uremia and ketoacidosis, which can affect the normal movement of upper parts of the digestive system [5]. At the same time, the general pathogenetic mechanisms are not fully disclosed, as certain difficulties arise when choosing the tactics for treating patients with GERD with type 2 DM.

Aim of the research - to study the dynamics of cholecystokinin (CCK) level on the background of complex therapy using the ursodeoxycholic acid (UDCA) drug in patients with GERD with type 2 DM.

Material and methods. At the clinical site of the State Higher Educational Establishment “UzhNU” medical faculty propaedeutics of internal diseases department (gastroenterology and endocrinology department of the TRCH n. a. A. Novak, and the therapeutic department of the State Institution of the Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Transcarpathian region) during 2016-2018, 68 patients with type 2 DM and GERD were examined. Among the examined patients, 38 were males (55.9%) and 30 were females (44.1%). Their average age was 48.5 ± 6.3 .

Depending on the clinical form of GERD, patients with type 2 DM were divided into two groups: group I included 42 (61.8%) patients with esophageal manifestations of GERD, and group II included 26 (38.2%) patients with extra-esophageal manifestations of GERD.

The control group comprised of 20 practically healthy individuals (12 males (60.0%) and 8 females (40.0%)). Their average age was 47.6 ± 5.8 .

All studies were performed with patients consent, and the methodology of their implementation were in line with the Helsinki Declaration of Human Rights of 1975 and its 1983 revised version.

Patients have underwent general clinical examinations in accordance with the local protocols. All examined patients were subject to anthropometric, general clinical, laboratory and instrumental research methods. An anthropometric study determined the body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC) and calculated the waist / hip ratio ($WHR = WC/HC$). Based on the data obtained, the patients were distributed depending on the BMI in accordance with WHO recommendations, in which: BMI of 16.0 and less corresponded to a profound deficiency of body mass; 16.0-18.5 – insufficient body mass; 18.0-24.9 – normal body mass; 25.0-29.9 – excess weight; 30.0-34.9 – class I obesity; 35.0-39.9 – class II obesity; 40.0 and above – class III obesity (morbid obesity).

The diagnosis of type 2 DM was established according to IDF (2005) recommendations. The severity of type 2 DM was estimated by the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c,%),

which was obtained using the chromogenic analysis on a Sysmex 560 apparatus (Japan) using Siemens reagents.

GERD diagnosis was established in accordance with the Unified Clinical Protocol criteria (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 31.10.2013, No. 943) taking into account patient complaints, data from endoscopic examination, etc. To confirm the diagnosis, the examined patients underwent fibro-esophago-gastroduodenoscopy (FEGDS) using endoscopy equipment with Pentax EPM-3300 video processor with the use of flexible Pentax E-2430 and GIF-K20 fibroendoscopes, as well as daily pH monitoring (according to Prof. V.N. Chernobrow method). For the endoscopic examination of the degree of esophagus damage the Los Angeles classification (1998) was used. Helicobacter pylori (HP) infection was diagnosed in the examined patients using the rapid urease test (CLO-test), as well as C¹³-urea breath test (IZINTA, Hungary). The examined patients also underwent ultrasound examination of the abdominal organs (HDI-1500 apparatus, USA) and electrocardiographic examination.

The blood serum cholecystokinin index was determined in patients with type 2 DM and GERD using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before and after the complex treatment using a test system from “Peninsula Laboratories” (USA).

The provision of medical care to patients with type 2 DM was carried out according to the clinical treatment protocols of the Ministry of Health of Ukraine and local protocols. To control the level of glucose in the blood serum, the examined patients were prescribed oral hypoglycemic drugs (metformin) on the background of dietary nutrition and lifestyle modification. Insulin therapy was performed when necessary. For HP-positive patients with GERD (groups I and II), standard triple anti-Helicobacter therapy was performed for 14 days in combination with Saccharomyces boulardii (“Enterol”, Biocodex) medication: 2 capsules 2 times a day. Treatment with pantoprazole lasted up to 1 month, or longer if necessary. To normalize the work of the upper section of the gastrointestinal tract, itopride hydrochloride (“Ganaton”, Abbot) was prescribed: 50 mg 3 times a day for 1 month. All examined patients with type 2 DM with GERD were prescribed rebamipide (“Mucogen”, manufactured by McLeod Pharmaceuticals Limited): 100 mg 3 times a day for 1 month. Also, all patients with type 2 DM with GERD underwent ther-

apy using ursodeoxycholic acid (UDCA) medication (“Choleludexan”, World Medicine) at a rate of 15 mg per kilogram of body mass. UDCA treatment lasted up to 6 months.

The analysis and processing of the patient examination results were carried out using the computer program “Statistics” for Windows v.7.0 (StatSoft Inc., USA) using parametric and non-parametric methods of evaluating the results obtained.

Results and discussion. Type 2 DM of medium severity type was observed in all the examined patients, which was characterized by fasting blood glucose not exceeding 8.5 mmol/L, and, after eating, - not higher than 10 mmol/L, and HbA1c did not exceed 9%.

The damage of the upper digestive system in the examined patients with type 2 DM before the treatment was clinically manifested by sour belching, lumps in the throat, and heartburn (esophageal manifestation of GERD in patients group I). After a detailed analysis, it was found that some patients with type 2 DM (20.6%) often complained on a sore throat, hoarseness, dry cough (extra-esophageal, namely otolaryngological manifestations of GERD in patients group II). 12 (17.6%) of patients with type 2 DM, who were also examined by a cardiologist, complained before the treatment on chest pains along the esophagus and cardiac abnormalities, which most often occurred after consumption of fatty, fried foods, carbonated drinks and coffee (extraesophageal – cardiological manifestations of GERD in patients of group II). Before the treatment, GERD was confirmed by FEGDS in all patients with type 2 DM.

Prior to treatment, a gastrointestinal hormone such as CCK was measured in the blood serum in both patient groups, as well as in healthy individuals (Table 1). Interestingly, a more profound increase in CCK level has been observed in patients with type 2 DM with extra-esophageal manifestations of GERD.

The use of UDCA medication as part of the complex treatment of patients with type 2 DM with GERD has at the end of the 1st month already led to a decrease tendency in CCK level of the examined groups, and, at the end of the 6th month, a significant decrease by 2.4 and 2.7 times respectively ($p < 0.01$) was observed.

Before the treatment, an analysis of the results of anthropometric study showed that an excess in body mass or obesity of various degrees, which was manifested by an increase in BMI, was observed in all 68 patients with type 2 DM and GERD (Tables 2, 3).

Table 1. Dynamics of cholecystokinin level in blood serum in patients examined on the background of complex therapy using UDCA medication

Patients group	Cholecystokinin level, ng/mL		
	before treatment	on the background of treatment	
		1 st month	6 th month
Control group (n=20)	0.86±0.12		
Group I (n=42)	4.12±0.33*	3.89±0.21	1.74±0.28 [^]
Group II (n=26)	5.03±0.19*	4.76±0.18	1.84±0.25 [^]

note: * $p < 0.01$ - the difference between the indexes of patients from control group and groups I and II is significant;
[^] $p < 0.01$ - the difference between the indexes of patients from group I and II before and after the treatment is significant

Table 2. Dynamics of anthropometric study indicators in patients with type 2 DM and GERD on the background of complex therapy using UDCA medication

Index	Control group (n=20)	Examined patients with type 2 DM and GERD			
		Group I (n=42)		Group II (n=26)	
		before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
BMI, kg/m ²	21.43±3.22	36.42±4.29*	29.31±3.26	35.22±3.23*	27.41±2.22
WHR, r.u.	0.81±0.55	1.27±0.35	1.01±0.17	1.25±0.24	0.99±0.11

note: the difference between the indexes in patients and the control group is significant - * - $p < 0.05$

Table 3. Distribution of examined patients -with type 2 DM and GERD based on the BMI and its dynamics during therapy

Index	Examined patients with type 2 DM and GERD			
	Group I (n=42)		Group II (n=26)	
	before treatment	after treatment (6 th month)	before treatment	after treatment (6 th month)
Normal weight (BMI: 18.0 – 24.9)		28.6%**	-	38.5%**
Overweight (BMI: 25.0 – 29.9)	31.0%	23.8%*	50.0%	26.9%*
Class I obesity (BMI: 30.0 – 34.9)	42.9%	28.6%*	34.6%	23.1%
Class II obesity (BMI: 35.0 – 39.9)	26.1%	1.0%	15.0%	11.5%

note: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – the index in patients before and after treatment is significant

Table 4. Dynamics of cholecystokinin level in blood serum in patients with type 2 DM and GERD on the background of complex therapy depending on BMI disorder

Index	Cholecystokinin level, ng/mL			
	Group I (n=42)		Group II (n=26)	
	before treatment	after treatment (6 th month)	before treatment	after treatment (6 th month)
Normal weight		0.92±0.18		0.94±0.12
Overweight	4.36±0.23	1,88±0,17^^	5.72±0.51*	2.15±0.26^^
Class I obesity	3.89±0.25	1.98±0.22^	4.39±0.37+	2.04±0.15^
Class II obesity	3.93±0.35	2.03±0.15^	4.47±0.48+	2.11±0.09^

note: * - $p < 0,001$: difference between the indexes in overweight patients from groups I and II before the treatment is significant;
+ - $p < 0.05$: difference between the indexes of patients with overweight and class I and II obesity from group I before the treatment is significant; ^^ - $p < 0.05$, ^ - $p < 0.01$: difference between the indexes of patients from group I and II before and after the treatment is significant

On the background of complex therapy with the use of UDCA medication in patients with type 2 DM with GERD, a pronounced positive effect on the BMI dynamics was established (Table 3). Already at the end of 1st month of treatment with the use of UDCA, a weight loss of 3-5 kg was established in the examined patients. A six month course of UDCA medication had a positive effect on the anthropometric indexes, mainly in patients with class I obesity and overweight patients.

We have analyzed the dynamics of CCK level in the examined patients depending on the degree of nutritional status disorder on the background of using complex treatment with the use of UDCA medication (Table 4).

A detailed analysis of the obtained data indicates an interesting consistency in changes of blood serum CCK level in patients with type 2 DM depending on the BMI established before the treatment, the maximum indexes in overweight patients in particular (especially patients with an extra-esophageal form of GERD, $p < 0.01$). It should be noted that with an decrease in BMI, a significant decrease in CCK level was observed in patients of both groups, so far as its normalization in patients with body mass normalization.

In patients with a complex pathology (GERD with type 2 DM), a significant increase of CCK concentration in blood serum was established. It is known that the CCK regulates human's reaction to physiological acts, namely: it stimulates contractions of the gallbladder, participates in the regulation of mental ten-

sion, fear and pain, as well as suppresses nutritional motivation.

Obviously, with type 2 DM on the background of altered metabolic processes in the organism, physiological reactions that are characteristic of the gastrointestinal hormone CCK are disrupted. At the same time, a high level of CCK can lead to an impaired motility of the upper digestive system with a formation of a pathological bile flow into the stomach and esophagus, as evidenced by the large number of patients with duodenogastric reflux (DGR) with an extra-esophageal form of GERD and type 2 DM. It is assumed that in patients with type 2 DM, an "expected" feeling of saturation, which is characteristic of an increased concentration of CCK, does not occur, which is evidenced by the high CCK index in patients with overweight and obesity on the background of GERD. At the same time, "unreasonable" feelings of shortness of breath, palpitations, pain and heaviness in the chest, and increase of blood pressure are formed, which are regarded as extra-esophageal manifestations of GERD with of type 2 DM.

The use of UDCA medication in the complex treatment of patients with type 2 DM is an efficient method for the correction of clinical and endoscopic symptoms of GERD, reduction of CCK level in these patients, as well as normalization of BMI.

Further research is needed in order to correctly understand the role of gastrointestinal hormones, namely CCK, in the formation of digestive organ lesions in patients with combined pathology on the background of type 2 DM, as well as to develop effective methods of their prevention and treatment.

Conclusions: 1. In patients with type 2 DM and GERD, an increase in blood serum CCK level is observed, especially in case of extra-esophageal form of reflux disease. 2. The maximum concentration of CCK in blood serum was revealed in overweight patients with type 2 DM in case of an extra-esophageal form of GERD. 3. The use of UDC medication in the complex treatment of patients with type 2 DM and GERD leads to a normalization tendency of blood serum CCK levels, as well as to a decrease in body mass in these patients.

REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (РЖГТК). 2010; 20 (2):13-19.
2. Клярская И.Л., Мошко И.А., Ишкова И.А., Кривой В.В. ГЭРБ и ожирение, клинические особенности. Крымский терапевтический журнал. 2017; 2:45-49.
3. Конькова Л.А., Коньков А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: внепищеводные проявления. // Медицинский вестник МВД. 2016; 1 (80); 47-51.
4. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013; № 7 (55): С. 95-104.
5. Степанов Ю.М. Новейшие технологии в теоретической и практической гастроэнтерологии. // Здоров'я України. 2016; 13-14 (386-387): С. 20-21.
6. Ткач С.М. Діагностика і лікування кислотозалежної патології у хворих на цукровий діабет.// Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія.2017; 3(59):21-27
7. Asanuma K., Iijima K., Shimosegawa T. Gender difference in gastroesophageal reflux disease. // World J. Gastroent. 2016; 22 (5): 1800-1810.
8. Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. // J Fam Pract. 2016; 65(4 Suppl).
9. Gilani S. et al. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux: a multivariate population-level analysis. // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2016; 154 (2): 390-395.
10. Global Report on Diabetes. World Health Organization. Diabetes Fact Sheet, ISBN 978 92 4 156525 7 (NLM classification: WK 810). 2016.
11. Robert J Henning. Type-2 diabetes mellitus & cardiovascular disease. // Future Cardiol. 2018; 14(6): 491-509.
12. Jones DB Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). // Bariatric Times. 2016; 13 (5): 10-15.

SUMMARY

INFLUENCE OF URSODEOXYCHOLIC ACID ON THE CHOLECYSTOKININ LEVELS IN PATIENTS WITH GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Sirchak Ye., Derbak M., Stan M., Petrichko O.

State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University», Medical Faculty, Ukraine

Of particular interest is the study of the peculiarities of clinical findings and diagnostics of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with diabetes mellitus (DM).

The aim of the research - to study the dynamics of cholecystokinin (CCK) level on the background of complex therapy using the ursodeoxycholic acid (UDCA) drug in patients with GERD with type 2 DM.

68 patients with combination of type 2 DM and GERD were examined. The levels of CCK were studied in these patients, depending on the clinical forms of GERD, as well as their dynamics on the background of UDCA therapy.

More pronounced increase in the serum level of CCK in patients with combination of type 2 DM and extra-esophageal manifestations of GERD was observed. Decrease in the CCK level in 2,4 – 2,7 times was reached on the background of complex therapy with UDCA in patients with combination of type 2 DM and GERD ($p < 0,01$).

In patients with type 2 DM and GERD, an increase in blood serum CCK level is observed, especially in case of extra-esophageal form of reflux disease. The maximum concentration of CCK in blood serum was revealed in overweight patients with type 2 DM in case of an extra-esophageal form of GERD. The use of UDC medication in the complex treatment of patients with type 2 DM and GERD leads to a normalization tendency of blood serum CCK levels, as well as to a decrease in body mass in these patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, gastroesophageal reflux disease, cholecystokinin, ursodeoxycholic acid.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ ХОЛЕЦИСТОКИНИНА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛУКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Сирчак Е.С., Дербак М.А., Стан М.П., Петричко О.И.

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», медицинский факультет, Украина

Цель исследования - изучить динамику уровня холецистокинина на фоне комплексной терапии с использованием препарата урсодезоксихолевой кислоты у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при сахарном диабете 2 типа.

Обследовано 68 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). В сыворотке крови у обследованных больных СД 2 типа изучали уровни холецистокинина (ХЦК) в зависимости от клинических форм ГЭРБ, а также его динамику на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

Выявлено более выраженное повышение уровня ХЦК в сыворотке крови у пациентов с СД 2 типа и внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Снижение уровня ХЦК в 2,4-2,7 раза достигнуто на фоне комплексной терапии УДХК у пациентов с сочетанным СД 2 и ГЭРБ ($p < 0,01$).

На основании проведенного исследования авторами сделаны выводы:

1. У больных СД 2 типа и ГЭРБ наблюдается повышение уровня ХЦК в сыворотке крови, особенно при внепищеводной форме рефлюксной болезни.

2. Максимальная концентрация ХЦК в сыворотке крови выявлена у больных СД 2 типа с избыточной массой тела при внепищеводной форме ГЭРБ.

3. Использование препарата УДХК в комплексной

терапии больных СД 2 типа и ГЭРБ приводит к нормализации уровня ХЦК в сыворотке крови и снижению массы тела.

რეზიუმე

ურსოდეოქსიქოლის მჟავას გავლენა ქოლეცისტოკინინის დონეზე პაციენტებში გასტროეზოფაგური რეფლუქსით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით

ე.სირნაკი, მ.დერბაკი, მ.სტანი, ო.პეტრინენკო

უკუროდის ეროვნული უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქოლეცისტოკინინის დონის დინამიკის შეფასება ურსოდეოქსიქოლის მჟავას პრეპარატებით კომპლექსური მკურნალობის ფონზე პაციენტებში გასტროეზოფაგური რეფლუქსით და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით.

გამოკვლეულია 68 პაციენტი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადებით. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლის შრატში, გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების კლინიკური ფორმებისაგან დამოკიდებულებით, გამოკვლეულია ქოლეცისტოკინინის დონე, ასევე, მისი დინამიკა ურსოდეოქსიქოლის მჟავათი თერაპიის ფონზე.

გამოვლენილია ქოლეცისტოკინინის დონის უფრო მეტად გამოხატული მატება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით პაციენტებში სისხლის შრატში გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების არასაკლავისმიერი გამოვლინებებით. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და გასტროეზოფაგური რეფლუქსით ურსოდეოქსიქოლის მჟავათი კომპლექსური თერაპიის შემდეგ მიღწეულია ქოლეცისტოკინინის დონის შემცირება 2,4-2,7-ჯერ ($p<0,01$).

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ავტორები დაასკვნებენ, რომ:

1. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და გასტროეზოფაგური რეფლუქსით აღინიშნება ქოლეცისტოკინინის დონის მატება სისხლის შრატში, განსაკუთრებით - რეფლუქსური დაავადების არასაკლავისმიერი ფორმის დროს;

2. ქოლეცისტოკინინის მაქსიმალური კონცენტრაცია სისხლის შრატში აღინიშნა პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და სხეულის ჭარბი მასით რეფლუქსური დაავადების არასაკლავისმიერი ფორმის დროს;

3. ურსოდეოქსიქოლის მჟავას პრეპარატის გამოყენება პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით და გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადებით განსაზღვრავს ქოლეცისტოკინინის დონის ნორმალისებობას სისხლის შრატში და სხეულის მასის შემცირებას.

SOME FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF LICHEN PLANUS IN THE ORAL MUCOSA. A CLINICAL CASE OF GRINSHPAN-POTEKAEV SYNDROME

Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts., Tsiskarishvili N.I.

Tbilisi State Medical University, Department of Dmatology and Venerology, Georgia

Lichen planus (LP) is a chronic multifactorial dermatosis involving the skin, its appendages (hair, nails) and mucous membranes.

The defeat of the oral mucosa (OM) in LP can be combined with skin lesions, but is often isolated [4,9]. More often, the process develops on the mucous membrane of the cheeks, tongue, in the retromolar region, gums, lips, less often in the area of the bottom of the mouth and palate. Mostly, women aged 40 and older are ill [10,12].

There are six clinical forms of lipoplasty of the red lip and OM: typical, hyperkeratotic, exudative-hyperemic, erosive-ulcerative, bullous and atypical (Fig. 1) [2,4,6].

The peculiarity of the structure of the mucous membrane, as well as the specificity of biological and physicochemical processes in the oral cavity, are the reason for significant differences in the clinical manifestations of LP on OM from its manifestations on the skin.

A variety of clinical manifestations, low effectiveness of treatment present certain difficulties and interest not only for dentists, but also for dermatologists in terms of diagnostics and treatment of LPOM [7,8] from concomitant somatic pathology, the most often in history we can see:

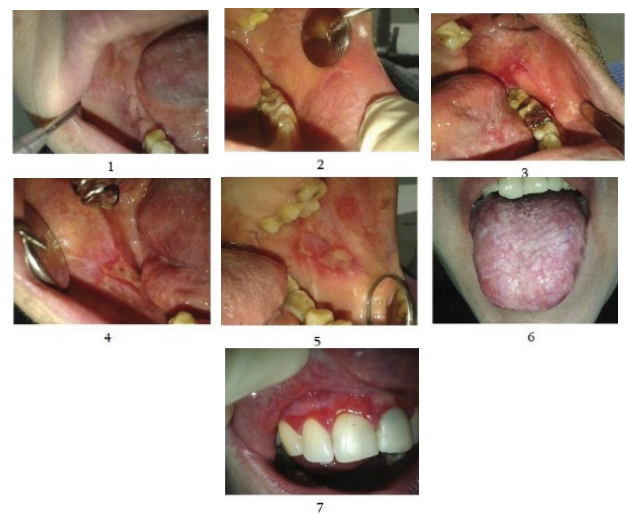


Fig. 1. Clinical forms of lipoplasty of the red lip and OM
1, 2 - typical; 3 - exudative-hyperemic; 4,5 - erosive-ulcerative; 6 - hiperkeratotic; 7 - atypical

- diseases of the gastrointestinal tract: chronic gastritis, stomach ulcer, duodenal ulcer, gastrointestinal tract dysbiosis, viral and toxic hepatitis, chronic cholecystitis, biliary dyskinesia [1,3];

- pathology of the cardiovascular system: hypertension, arrhythmia, ischemic disease, varicose veins, atherosclerosis, vegetative-vascular dystonia;

- pathology of the endocrine system: diabetes mellitus, hormonal imbalance in women, pathology of the thyroid gland, adrenal glands;

- disorders in the immune system [5].

With a typical form of lesion of the oral mucosa, patients complain of a feeling of tightness, roughness of the oral mucosa. In 45% of cases, the disease is asymptomatic and is detected by chance when examined by a dentist. More often, the process is localized on the mucous membrane of the cheeks along the line of closing the teeth, the back of the tongue and its lateral surfaces, transitional folds of the anterior parts of the teeth of the upper and lower jaws, and the retromolar region. The primary morphological element is a miliary papule of polygonal outlines with a shiny surface, towering above the surrounding mucous membranes. Merging papules form patterns in the form of lace, fern leaves, rings, stripes on the unchanged DOM. Smokers have more pronounced and larger papules. On the red border of the lips, papules can merge, forming a whitish strip, often taking a stellate shape (Fig. 2).



Fig. 2. Clinical picture before and after treatment

The exudative-hyperemic form is characterized by typical LP papules against the background of chronic catarrhal inflammation in a limited area of the mucous membrane. This form is accompanied by more pronounced pain sensations: burning, pain, aggravated by eating spicy food, talking. Against the background of an inflamed hyperemic mucous membrane, the pattern of papules often loses its clear outlines and even partially disappears, with a decrease in edema and hyperemia of the mucous membrane, the pattern of papules reappears (Fig. 2).

Erosive - ulcerative form is the most severe of all forms, which occurs as a complication of typical or exudative-hyperemic forms. In this form, on the hyperemic and edematous OM there are erosions, sometimes ulcers, around which, against the background of pronounced inflammation, papules typical for LP are arranged in a pattern. Erosions or ulcers of irregular shape are covered with fibrinous plaque, after removal of which bleeding easily occurs. Often, in the presence of multiple ulcers, pronounced soreness is observed. At the site of long-term existence of erosions and ulcers, areas of atrophy of the mucous membrane appear (Fig. 2).

Hyperkeratotic form: against the background of typical papular rashes, continuous foci of keratinization with sharp boundaries are observed, patients present with halobs for an unusual

appearance and sensations of unevenness of the oral mucosa. Erosive - ulcerative and hyperkeratotic forms refer to facultative precancer. In 0.4-5% cases, the disease can become malignant. Patients with this form of LP require dynamic observation not only by a dentist, but also by an oncologist (Fig. 2).

In patients with an atypical form of LP, the primary elements of LP (papules) are barely noticeable, this form often occurs on the mucous membrane of the upper lip and on the gum in contact with it; the appearance of a site of congestive hyperemia with clear boundaries is observed. Patients present with complaints of burning, soreness, bleeding of the gums in the region of the anterior group of the teeth of the upper jaw, especially when brushing teeth. This form is often diagnosed by dentists as an inflammatory periodontal disease.

With the bullous form of OM, patients complain of periodic blistering, as a result of opening which constant pains arise, aggravated by stimuli. Erosions after the opening of the blisters can epithelize within a few days.

Uneven acanthosis and granulosis are histologically observed. Usually, hyper and parakeratosis are determined, vacuolar degeneration of cells of the spinous and basal layer of the epithelium is often expressed. Immediately under the epithelium is a diffuse, less often strip-like infiltrate, consisting mainly of lymphocytes and plasma cells.

As noted above, oral LP may be associated with diabetes mellitus and arterial hypertension. The combination of erosive LP of the oral cavity with diabetes mellitus and arterial hypertension is known as Grinshpan-Potekaev syndrome. This condition was first described in the middle of the 60s of the last century by the South African doctor D. Grinshpan and the Russian dermatologist, prof. N.S. Potekaev. It is more common in older and elderly women. Both somatic diseases included in the syndrome are linked in a vicious circle: hypertension in the vascular system of the pancreas contributes to the development of diabetes mellitus, which aggravates the cortical-diencephalic disorders underlying hypertension, and possibly triggers the development of LP. Diabetes mellitus, as a rule, precedes dermatosis, being a favorable «platform» for the development of skin manifestations that occur against the background of hyperglycemia and hyperglucodermia. The course of LP in this syndrome depends on the severity of hypertension and diabetes mellitus.

Cases of the Grinshpan-Potekaev paraneoplastic syndrome are described, as well as its development in connection with the intake of antidiabetic and antihypertensive drugs.

Clinically, the syndrome is characterized by erosive foci in the mouth, which can be combined with atypical manifestations of dermatosis on the skin and/or damage to the nail plates.

Clinical observation. A 65-year-old patient turned to the Department of Dermatovenerology of the TSMU with complaints of rashes on the skin of the trunk and upper extremities, as well as pain in the mouth when eating. She has been ill for about 10 months, when she first noticed pain in the mouth while eating, in connection with which she turned to the dentist, who was diagnosed with stomatitis and was prescribed to rinse the mouth with a decoction of chamomile and sage. After 5 months, itchy rashes appeared on the folds of the forearms, which after 3 months spread to the shoulders and trunk, and the pain in the mouth increased. On this occasion, I consulted a dermatologist at the place of residence, who were prescribed intramuscular injections of calcium gluconate 10 injections and an ointment with betamethasone, the itching on the skin decreased, but the pain in the oral cavity remained. In this connection, the patient was consulted in our department.

On examination: the pathological process is distributed symmetrically. In the area of the forearms, shoulders, chest, back and lower back, papules are pink-purple in color with a diameter of 0.1 to 0.7 cm, polygonal in shape (Fig). On the mucous membrane of the cheeks there are edematous spots of a whitish color with a mesh pattern, on the surface in the gum region there are hypertrophic whitish rashes and erosion with a diameter of 3 to 8 mm (Fig. 2).

Survey results: antibodies to hepatitis B, C, HIV, serological tests - negative; general urine analysis, biochemical blood test, coagulogram, rheumatic test within normal limits. ECG: sinus rhythm with a heart rate of 70-75 beats per minute; the horizontal direction of the electrical axis of the heart. Glycemic profile: 6; 00 - 6.7 mmol / l; 9:00 - 6.7 mmol / l; 13; 00 - 5.87 mmol / l; 17:00 - 6.6 mmol / l; 20:00 - 5.5 mmol / l

Therapist's consultation. Diagnosis: ischemic heart disease. Atherosclerotic cardiosclerosis, hypertension stage II, grade 2, risk of cardiovascular complications 4. It is recommended to replace enalapril with telmisartan 40 mg per day.

Endocrinologist's conclusion: type 2 diabetes mellitus. Primary hypothyroidism, moderate severity in the phase of drug compensation.

Histological examination from the buccal mucosa: a biopsy specimen is represented by a fragment of the mucous membrane covered with stratified squamous non-keratinizing epithelium. In one of the sites, an ulcerative defect is determined, the bottom of which is represented by a plate with fibrosis and strip-like lymphohistiocytic infiltration. Conclusion: histological changes that can be observed with the erosive form of LP.

Diagnosis: Grinshpan-Potekaev syndrome (erosive LP of the oral cavity with typical manifestations on the skin of the trunk and limbs, hypertension, type 2 diabetes mellitus).

Received treatment: telmisartan inside, 40 mg 1 time per day. 30% sodium thiosulfate (10.0 per 200.0 saline) intravenously every other day, loratadine by mouth 10 mg once a day, chloropyramine 1 ml intramuscularly (No. 10), chloroquine by mouth 250 mg 2 times a day, doxycycline 100 mg 2 times a day. Outwardly: on the skin of the trunk, extremities, ointment with mometasone 2 times a day; on the foci on the oral mucosa - 0.1% tacrolimus 2 times a day.

1 week after the start of treatment, there was a flattening of papules and a decrease in itching, brightness of rashes on the trunk (Fig) and upper extremities, a decrease in pain in the mouth with a pronounced tendency to epithelialization of erosions. The itching disappeared on the 10th day of treatment. Pain with food intake with complete epithelialization of erosion in the mouth occurred after 2 weeks (Fig).

She tolerated the treatment satisfactorily, it was recommended to observe oral hygiene with infusions of chamomile and sage, control blood sugar and blood pressure.

In our clinical case, erosive LP of the oral cavity developed in a patient who had been suffering from hypertension and diabetes mellitus for 5 years.

Complex therapy with oral administration of delagil, tetracycline, applications of corticosteroid ointments and a calcineurin inhibitor, along with adequate therapy, led to compensation for arterial hypertension and diabetes mellitus, as well as to a rapid and significant improvement in the pathological process on the skin and mucous membranes of the oral cavity.

Thus, the clinical picture and course of LP on the oral mucosa have significant differences from its manifestation on the skin. A variety of clinical manifestations and low effectiveness of treatment present certain difficulties and interest not only for

dentists, but also for dermatologists in terms of diagnosing and treating LP of the oral mucosa.

Proceeding from this, the presented work will allow dentists to familiarize themselves with the peculiarities of the clinical manifestations of various forms of LP of OM and will facilitate timely diagnosis and adequate treatment.

REFERENCES

1. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al - Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa - Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systemic review ana meta - analysis. // Aust Dent J 2015 Oct 17.
2. Cordova P, Rubio A, Echeverria P. Oral lichen planus: a look from diagnosis to treatment // J Oral Res. 2014 ;3(1): 62-67.
3. Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co -factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen pianus // J Oral Sci. 2016, 58 920 ; 237-40.
4. Krupaa RJ, Sankari SI, Masthau KM, Rajesh E. Oral Lichen planus ; As over view // J Pharm Bio allied Sci 2015 Apr 7(Suppl 1); s 158 – 61.
5. Santarelli A, Mascitti M, Rubini C, Bambini F, Zirri A, Of- fidani A, et al Active inflammatory biomarkers in oral lichen planus // Int J Immunopathol Pharmacol 2015; 28 (4): 562-8.
6. Di Stasio D, Guida A, Salemo C, Contaldo M, Esposito V, Laino L et al Oral lichen planus: a narrative review. // Tront Biosci (Elite Ed) 2014; 1(6): 370-6.
7. Shilpa PS, Kaul R, Bhat S, Sanjay CJ, Sultana N. Topical tacrolimus in the management in oral lichen planus : literature review J Calif Dent Assoc. 2014; 42(3): 165-70.
8. Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M . Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomized ,open -label study. // J Laryngol Otol 2017; 131 (1): 6 -76.
9. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой полости рта и губ. М.: 2001.
10. Молочков В.А., Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В. Клиниче- ские особенности красного плоского лишая. // Клиниче- ская дерматология и венерология 2013; 4; 34-42.
11. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С., Федотова К.Ю., Шара- пова Е.Н. Красный плоский лишай в составе синдромов : случаи из практики. // Клиническая дерматология и венеро- логия. 2016; 3: 17-23.
12. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Том 1. Второе издание. Красный плоский лишай 2016; 327-346.

SUMMARY

SOME FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF LI- CHEN PLANUS IN THE ORAL MUCOSA. A CLINICAL CASE OF GRINSHPAN-POTEKAEV SYNDROME

Tsiskarishvili N.V., Katsitadze A., Tsiskarishvili Ts., Tsiskarishvili N.I.

Tbilisi State Medical University, department of dermatology and venerology, Georgia

The clinical picture and course of lichen planus (LP) on the mucous membrane of the oral cavity have significant differ- ences from its manifestations on the skin. In particular, greater resistance to treatment, which is due to the structural features of the mucous membrane, as well as the specificity of biological and physicochemical processes in the oral cavity. There are

6 clinical forms of LP of the red border of the lips and oral mucosa - typical, hyperkeratotic, exudative-hyperemic, erosive - ulcerative, bullous and atypical. The variety of clinical manifestations and low effectiveness of treatment present certain difficulties and interest not only for dentists, but also for dermatologists in terms of diagnostics and treatment of LP with localization on the oral mucosa.

A clinical case of a rare triad of symptoms of erosive lichen planus (LP) of the oral cavity, hypertension and diabetes mellitus - Grinshpan-Potekaev syndrome is presented. In the described clinical case, a 65-year-old female patient took antihypertensive drugs for a long time for arterial hypertension. Type 2 diabetes mellitus was latent and was diagnosed after contacting our clinic. Complex therapy with Delagil, tetracycline, application of corticosteroid preparations and protopic cream (on the oral mucosa) along with effective antihypertensive and antidiabetic treatment led to a rapid regression of the manifestations of LP with complete epithelialization of erosions.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, lichen planus, mucous membrane, oral cavity, Delagil, tetracycline, antihypertensive treatment, antidiabetic treatment, regression of LP, epithelialization of erosions.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ НА СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГРИНШПАНА-ПОТЕКАЕВА

Цискаришвили Н.В., Кацитадзе А.Г.,
Цискаришвили Ц.И., Цискаришвили Н.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,
кафедра дерматологии и венерологии, Грузия*

Клиническая картина и течение красного плоского лишая (КПЛ) на слизистой оболочке полости рта характеризуются существенными отличиями от его проявлений на коже, в частности проявляет большую устойчивость к лечению, что обусловлено особенностями строения слизистой оболочки и специфичностью биологических и физико-химических процессов в полости рта. Различают 6 клинических форм КПЛ красной каймы губ и слизистой оболочки полости рта - типичную, гиперкератотическую, экссудативно-гиперемическую, эрозивно-язвенную, буллезную и атипичную. Разнообразие клинических проявлений и низкая эффективность лечения представляют определенные трудности и интерес не только для врачей-стоматологов, но и дерматологов в плане диагностики и лечения КПЛ с локализацией на слизистой оболочке полости рта.

Представлен клинический случай редкой триады симптомов эрозивного КПЛ полости рта, гипертонической болезни и сахарного диабета - синдрома Гриншпана-Потекаева. В описываемом клиническом случае пациентка 65 лет в

течение длительного времени принимала гипотензивные препараты по поводу артериальной гипертензии. Сахарный диабет 2 типа протекал скрыто и был диагностирован после обращения в клинику. Комплексная терапия с применением делагила, тетрациклина, аппликаций кортикостероидных препаратов и крема протопик на слизистую оболочку рта, наряду с эффективным гипотензивным и противодиабетическим лечением, привела к быстрому регрессу проявлений КПЛ КПЛ с полной эпителизацией эрозий.

რეზიუმე

პირის ღრუს ღორწოვანზე განლაგებული წითელი ბრტყელი ლიქენის კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებანი. გრინშპან-პოტეკაევის სინდრომის კლინიკური შემთხვევა

ნ.ვ. ცისკარიშვილი, ა.კაციტაძე, ც.ცისკარიშვილი,
ნ.ი.ცისკარიშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,
დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის დეპარტამენტი,
საქართველო

პირის ღრუს ღორწოვანზე განლაგებული წითელი ბრტყელი ლიქენის კლინიკური სურათი და მიმდინარეობა მნიშვნელოვნად განსხვავდება ამ დერმატოზის კანზე განლაგებულ მიმდინარეობისგან, კერძოდ, მისი მკურნალობისადმი მაღალი რეზისტენტობით, რაც განპირობებულია ღორწოვანის აგებულების თავისებურებით, ასევე პირის ღრუში მიმდინარე ბიოლოგიური და ფიზიკო-ქიმიური პროცესების სპეციფიკურობით.

არჩევნ ტუნის წითელი ქობისა და პირის ღრუს ღორწოვანის ბრტყელი ლიქენის 6 კლინიკურ ფორმას: ტიპური, ჰიპერკერატოზული, ექსუდაციურ-ჰიპერემიული, ეროზიულ-წყლულოვანი, ბულოზური და ატიპური.

დაავადების კლინიკური გამოვლინების მრავალფეროვნება და მკურნალობისადმი ტოლერანტობა განსაკუთრებულ სირთულეს და ინტერესს წარმოადგენს არამარტო ექიმ-დერმატოლოგებისათვის, არამედ სტომატოლოგებისათვისაც. დერმატოზი ხშირად მიმდინარეობს სომატური პათოლოგიის ფონზე.

ნაშრომში აღწერილია გრინშპან-პოტეკაევის სინდრომის კლინიკური შემთხვევა (სიმპტომთა ტრიადა: პირის ღრუს ეროზიული წითელი ბრტყელი ლიქენი, არტერიული ჰიპერტენზია, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2). ჰიპერტენზიური, დიაბეტისსაწინააღმდეგო კომპლექსურმა მკურნალობამ დელაგილით, ტეტრაციკლინით, პირის ღორწოვანზე კორტიკოსტეროიდული პრეპარატების და პროტოპიკის კრემის აპლიკაციის გამოყენებით წითელი ბრტყელი ლიქენის გამოვლინების სწრაფი რეგრესიით და ეროზიების სრული ეპითელიზაციით დასრულდა.

CORRELATION OF CD4+ T LYMPHOCYTES ACTIVATION WITH INTERLEUKIN IL-9, IL-17, IL-22 PROFILES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS

¹Mitskevich N., ¹Tsertsvadze T., ¹Maisuradze N., ²Datuashvili M., ²Khaled Z., ²Kobalia G., ³Mekokishvili L.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology; ²Caucasus International University, Faculty of Medicine; ³Ilia State University, School of Natural Sciences and Medicine, Tbilisi, Georgia

Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin disease, with T-cell auto reactivity to a still unknown antigen leading to the inflammation. Disease is quite common, about 2% of the general population worldwide is affected [6,7]. Psoriasis most commonly primary manifests on the skin, although inflammatory processes can occur in other organs [6,7]. Disease greatly diminishes the quality of life of patients that is roughly equivalent to the data for patients with diabetes, myocardial infarction, and rheumatoid arthritis. Psoriasis is often genetically determined and both endogenous and exogenous factors are involved in disease pathogenesis. Many factors, such as infectious agents, mental or mechanical injuries, various drugs, and alcohol can trigger the start or relapse of this chronic condition [5].

The IL-23/Th17 immune axis is now thought to be central to the pathogenesis of psoriasis. The main cytokines involved in psoriasis pathogenesis, IL-23, TNF and IL-17, can be subdivided into regulatory and effector cytokines based on their mode of action [4]. IL-23 exerts regulatory effects on the maintenance of Th17 cells, whereas IL-17 and TNF mediate effector functions of innate (TNF) and adaptive (TNF, IL-17) immune cells [4].

Different subtypes of the regulatory T cells are involved in the conduct of psoriasis immunopathogenesis: among them are Th17, Th22 and Th9 cells. Their significance increases because they are involved in regulating the IL-23/Th17 axis that controls the pro-inflammatory rings of psoriatic cells. IL-23/Th17 axis controlling mainly the proinflammatory loop in psoriatic plaques which involves keratinocytes, dendritic cells, and T cells; especially $\gamma\delta$ T cells also play a major role in the production of IL-17 and in the maintenance of inflammation in psoriatic plaques [1].

Recent advances in psoriasis research have provided new defined targets for therapeutic intervention, offering hope for safe and effective treatment [1].

The main goal of our study was to evaluate the ratio of T cell profile and IL-23/Th17 axis by evaluating IL17A, IL22, IL9 in peripheral blood of persons with moderate to severe plaque psoriasis. Based on the complex nature of the disease we aimed to identify the cells and cytokines which are leading the process in blood samples of patients and healthy groups. Also, we evaluated the expression of CD69 activation markers on CD4⁺ T cells.

Material and methods. Before the start of experimental studies, the project was submitted to the Ethics Commission of the National Center for Disease Control and Public Health (NCDC). An ethical permit was taken to conduct the research in Georgia. During the research, the anonymity of the participants was preserved, voluntary engagement by each participant was certified by the signature of informed consent.

Peripheral blood was obtained from 18 patients with moderate-to-severe forms of plaque psoriasis aged between 18 and 65 years (median age 42) and 15 healthy age-matched volunteers. Only those patients who did not receive systemic therapy a month before the start of the study were included.

The severity of the disease was determined by standardized Psoriasis Area and Severity Index (PASI). The PASI of the patients included in the study ranged from 10 to 40, no other

chronic inflammatory diseases were detected in persons of the main group.

Blood samples of patients were provided by partner dermatological clinics within the scope of the research. Obtaining, storage and delivery of the material was provided by the staff involved in the project. Ten ml of blood were collected in heparinized tubes (Sigma), stored at a room temperature and processed on the same day.

The experimental part of the project was implemented in the scientific laboratory of the Division of Immunology and Microbiology of Tbilisi State University.

Immunophenotyping - Phenotype of cells of peripheral blood. Expression of cell surface receptors was carried out following the standard immunophenotyping technique [8,9]. For staining there were used the following mAbs: PE-cyc5 conjugated anti-human CD3, FITC -cyc5 conjugated anti-human CD4, and PE conjugated anti-human CD69 (all – eBioscience). PE-cyc5-conjugated IgG1, FITC-conjugated IgG1 and PE-conjugated IgG1 were used as isotype controls (all – eBioscience). All samples were analyzed using FACScan flow cytometer (Becton&Dickinson) by gating on the Lymphocyte population in FSC/SSC dot plot.

Determining the intracellular interleukins in the study material. For the evaluation of IL-17, IL-22 and IL-9 level and potential activity, the study cells was stained with T helper cell antibodies, followed by the permeabilization of plasma membrane of the cells and staining intracellular interleukins with PE conjugated anti-human IL17, PE conjugated anti-human IL-22 and PE conjugated anti-human IL-9 mAb (all – eBioscience). FITC-conjugated IgG1 and PE-conjugated IgG1 were used as isotype controls (both – eBioscience). The results were measured in percentages from T CD4⁺ cellular population and data was evaluated statistically. The samples were analyzed in a FACScan flow cytometer (Becton&Dickinson).

The data was statistically analyzed using Mann-Whitney non-parametrical U-test. The values represent averages (M) with standard deviation (SD).

Results and discussion. Our data demonstrated that there was no significant deviation of the immune cell balance compared to normal age-matched healthy volunteers with patients with psoriasis (Fig. 1).

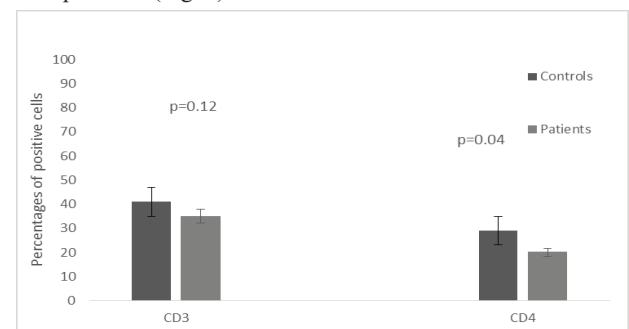


Fig. 1. CD3 and CD4 cell expression in patients with Psoriasis (patients (n=18) and normal controls (n=15))

The percentages of CD3+ T lymphocyte were no significant differences in individuals with psoriasis compared to normal healthy volunteers, which is not surprising since our patients had localized form of disease, therefore no change in the total number of T lymphocytes in peripheral blood was observed. It is noteworthy that, in contrast to control group, the expression level of CD4+ T cells was decreased in the patients, which may be due to mobilization of T helper lymphocytes into the inflammatory areas, which may be result in Th cell number partial decrease in the peripheral blood of patients with psoriasis.

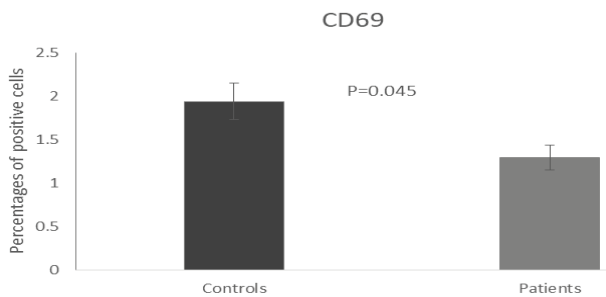


Fig. 2 Evaluation of CD 69 activation marker expression in T helper cells (patients (n=18) and healthy controls (n=15))

Our results indicate that the level of CD69 expression on T helper cells in blood samples of patients with psoriasis were found slightly lower than in healthy groups (Fig.2). CD69 is known to be a marker of Th cell activation, although recent studies have suggested that downregulation of the CD69 marker in psoriatic inflammation areas is considered to be a positive prognostic marker, and its activation results in increased expression of pro-inflammatory interleukins on Th17 cells, such as IL-22 [2]. Therefore, the role of CD69 as a pro-inflammatory marker in peripheral blood appears to be unclear.

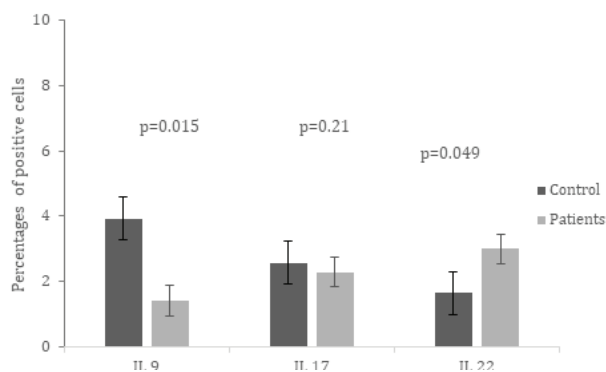


Fig. 3. Evaluation of intracellular IL-9 IL-17 and IL-22 expression in CD4+ T cells in peripheral blood samples in patients with psoriasis (n=18) and healthy control group (n=15)

As is well known in the development of psoriasis, CD4+ T cells activated by IL-23, release various cytokines in the inflammatory site and therefore increase the number of interleukins.

In the immunopathogenesis of psoriasis, Th17 cells are actively involved in the initiation and amplification phase of the skin inflammatory process, and Th22 resident cells play a major role as the memory cells, and the role of Th9 cells in the development of recurrent psoriasis is also particularly im-

portant. Fig.3 shows that in the peripheral blood samples of patients with psoriasis, elevated levels of IL-22 can be found in T helper cells, as the function of IL-22 is reorganization of the non-immune tissue involved in the inflammatory processes of psoriasis [10], these results therefore are highly logical. Whereas, IL-9 and IL-17 expression levels are decreased in peripheral blood Th cells, which may be explained by mobilization of the corresponding Th9 and Th17 cells into the inflammatory site.

Conclusion. The T cell profile and the IL-23/Th17 axis functional activity levels were significantly different from the literature data obtained about the inflammatory region (psoriatic lesions on the skin). IL-9 and IL-17 expression levels are decreased in peripheral blood CD4+ T cells, which may be explained by mobilization of the corresponding Th9 and Th17 cells into the inflammatory site.

The investigation continues to identify the level of activation of Th17, Th22, Th9 cells in correlation with psoriasis severity.

Acknowledgment. The study was funded by the Caucasus International University and the Georgian Association for Photodermatology and Skin Cancer; Laboratory work was carried out with the support of the Ivane Javakhishvili Tbilisi State University.

REFERENCES

- Bosè F, Petti L, Diani M, Moscheni C, et al., Inhibition of CCR7/CCL19 axis in lesional skin is a critical event for clinical remission induced by TNF blockade in patients with psoriasis. // *Am J Pathol.* 2013; 183(2):413-21.
- Cibrian D, Saiz M, Fuente H, et al., CD69 controls the uptake of L-tryptophan through LAT1-CD98 and AhR-dependent secretion of IL-22 in psoriasis. // *Nature Immunology.* 2016; 17(8):985-96
- Cheuk S, Wik'en M, Blomqvist L, et al., Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. // *The Journal of Immunology.* 2014, 7(192): 3111–3120.
- Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al., The role of IL-23 and the IL-23/Th17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. // *JEADV.* 2017, 10(31): 1616-1626
- Kagami H, Rizzo LH, Lee JJ, et al., Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis. // *J Invest Dermatol.* 2010; 130(5): 1373–1383
- Lowes MA, Russell CB, Martin DA, et al., The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. // *Trends in Immunology.* 2013.34. (4):174–181.
- Mitsui H, Suárez-Fariñas M, Belkin DA, et al., Combined use of laser capture microdissection and cDNA microarray analysis identifies locally expressed disease-related genes in focal regions of psoriasis vulgaris skin lesions. // *J Invest Dermatol.* 2012; 132(6):1615-26.
- 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.
- Tsertsvadze T, Mitskevich N, Ghirdaladze D, Porakishvili N. Aberrant expression of Fc- receptors and toll like receptor CD180 on monocytes from patients with chronic lymphocytic leukaemia.// *Georgian Medical News.* 2015, 2(239): 35-38.
- Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006; 17(5):367-80.

SUMMARY

CORRELATION OF CD4+T LYMPHOCYTES ACTIVATION WITH INTERLEUKIN IL-9, IL-17, IL- 22 PROFILES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PLAQUE PSORIASIS

¹Mitskevich N., ¹Tsertsvadze T., ¹Maisuradze N.,
²Datuashvili M., ²Khaled Z., ²Kobalia G., ³Mekokishvili L.

¹Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Division of Immunology and Microbiology; ²Caucasus International University, Faculty of Medicine; ³Ilia State University, School of Natural Sciences and Medicine, Tbilisi, Georgia

Psoriasis is a T cell mediated chronic inflammatory skin disease affecting about 2% of the population worldwide. Recently has established the central role of IL-23/Th17 immune axis in the pathogenesis of psoriasis and different subclasses of T cells including Th1 and Th17 cells are involved in initiation and amplification of the skin inflammation process, in addition, in cases of recurrent psoriasis, Th22 cells play the role of memory cells with the help of Th9 cells, which are also important in this process.

The main goal was to evaluate the ratio of T cell profile and IL23/Th17 axis by evaluating IL17A, IL22, IL9 in peripheral blood of persons with moderate to severe plaque psoriasis.

We have estimated the activation of IL-23/Th17 axis by evaluating the level of IL-17A, IL-22 and IL-9 in peripheral blood of patients with plaque psoriasis (n=18) with different severity of the disease (PASI from 10 to 40) comparing the results with data obtained from healthy persons (n=15). The expression of CD69 activation marker on T helper cells has been evaluated as

well. The results were analyzed using FACScan flow cytometer (Becton Dickinson).

The percentage of CD3 + T lymphocytes in the peripheral blood of patients with psoriasis was not significantly different compared to normal healthy volunteers, however, the level of expression of CD4 + T cells was reduced. We observed a dramatic increase in IL22 along with a decrease in the level of expression of IL-9 and IL-17, the expression of Th activation marker (CD69) was also decreased in comparison with the control group.

The T cell profile and the IL-23/Th17 axis functional activity levels were significantly different from the literature data obtained about the inflammatory region (psoriatic lesions on the skin). IL-9 and IL-17 expression levels are decreased in peripheral blood Th cells, which may be explained by mobilization of the corresponding Th9 and Th17 cells into the inflammatory site.

Keywords: psoriasis, T cells activation, cell marker, peripheral blood sample, Interleukin.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ АКТИВАЦИИ CD4+Т ЛИМФОЦИТОВ С ПРОФИЛЯМИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-9, IL-17, IL-22 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ БЛЯШЕЧНЫМ ПСОРИАЗОМ

¹Мицкевич Н.Г., ¹Церцвадзе Т.Ш., ¹Мансурадзе Н.Д., ²Датуашвили М.А.,
²Халед З.А.А., ²Кобалия Г.М., ³Мекокишвили Л.А.

¹Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, кафедра иммунологии и микробиологии;
²Кавказский международный университет, медицинский факультет; ³Государственный университет Ильи, факультет естествознания и медицины, Тбилиси, Грузия

Псориаз - хроническое воспалительное заболевание кожи, опосредованное Т-клетками. Псориазом поражено около 2% населения всего мира. На сегодняшний день установлена центральная роль IL-23/Th17 иммунной оси в патогенезе псориаза. Немаловажную роль в развитии псориаза играют различные подклассы Т-клеток, включая Th1 и Th17, участвующих в инициации и усилении процесса воспаления в псориазической коже. Кроме того, при рецидиве псориаза Th22 клетки с помощью Th9 клеток играют роль клеток памяти, что весьма значимо в патогенезе псориаза.

Целью исследования явилась оценка соотношения профиля Т-клеток и иммунной оси IL-23/Th17 в периферической крови больных бляшечным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

Оценка активации оси IL-23/Th17 и экспрессии маркера активации CD69 на Т-хелперных клетках в периферической крови пациентов с бляшечным псориазом (n=18; PASI от 10 до 40) проведена с использованием проточного цитометра

FACScan (Becton Dickinson). Результаты сравнены с соответствующими данными здоровых лиц (n=15).

Процент CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови пациентов с псориазом существенно не отличался от данных здоровых добровольцев, однако, уровень экспрессии CD4+Т-клеток был понижен. Наблюдалось резкое увеличение IL-22 с одновременным снижением уровня экспрессии IL-9 и IL-17, а экспрессия маркера активации CD69 на Th клетках была понижена в сравнении с контролем.

Полученные в результате проведенного исследования данные о соотношении Т-клеток и уровня функциональной активности оси IL-23/Th17 в периферической крови больных бляшечным псориазом значительно отличаются от существующих литературных данных псориазического очага. Уровень экспрессии IL-9 и IL-17 в Th-клетках периферической крови был понижен, что, по всей вероятности, объясняется мобилизацией соответствующих Th9 и Th17 клеток в местах воспаления.

რეზიუმე

CD4+T ლიმფოციტების აქტივაციის კორელაცია ინტერლეიკინ IL-9, IL-17, IL-22 პროფილთან ბალთოვანი ფსორიაზით დაავადებულ პირთა პერიფერიულ სისხლში

¹ნ.მიცკევიჩი, ¹თ.ცერცვაძე, ¹ნ.მაისურაძე, ²მ.დათუაშვილი, ²ზ.ხალაღი, ²გ.ქობაღია, ³ლ.მეკოკიშვილი

¹ივანე ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, იმუნოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის კათედრა; ²კავკასიის საერთაშორისო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; ³ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტი, თბილისი, საქართველო

ფსორიაზი T უჯრედებით წარმოადგენს პირობადებულ ქრონიკულ დერმატოზს, რომლის ინციდენტობა მსოფლიოში დაახლოებით 2% შეადგენს. ბოლო პერიოდში დადასტურდა IL-23/Th17 იმუნური ღერძის ცენტრალური როლი ფსორიაზის პათოგენეზში. ანთების ინიციაციასა და შენარჩუნების პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ T უჯრედების სხვადასხვა ქვეკლასები, Th1 და Th17-ის ჩათვლით. ასევე, ფსორიაზის რეციდივის დროს Th22 უჯრედები Th9-ის დახმარებით ასრულებენ მეხსიერების უჯრედების როლს, რაც მნიშვნელოვანია ფსორიაზის პათოგენეზში.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საშუალო და მძიმე ბალთოვანი ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა

პერიფერიულ სისხლში T უჯრედების პროფილისა და IL23/Th17 იმუნური ღერძის შეფასება.

შეფასებულია ბალთოვანი ფსორიაზით პაციენტების (n=18; PASI 10-დან 40-მდე) პერიფერიულ სისხლში IL-23/Th17 ღერძის აქტივაცია, ასევე აქტივაციის მარკერის CD69-ის ექსპრესია T ჰელპერებზე. კვლევაში გამოყენებულია FACS გამდინარე ციტომეტრი (Becton Dickinson). შედეგები შედარებულია ჯანმრთელი მოხალისეების (n=15) ანალოგიურ მანქანებლებთან.

ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა პერიფერიულ სისხლში CD3 + T ლიმფოციტების პროცენტული მანქანებელი მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ჯანმრთელი მოხალისეების იგივე მანქანებლებსგან, თუმცა, CD4 + T უჯრედების ექსპრესიის დონე აღმოჩნდა შემცირებული. გამოვლენილია IL-22-ის დონის მნიშვნელოვანი ზრდა, IL-9 და IL-17-ის ექსპრესიის კლებით. Th-ის აქტივაციის მარკერის CD69 ექსპრესია T ჰელპერებზე ასევე იყო შემცირებული საკონტროლო ჯგუფის ანალოგიურ მანქანებელთან შედარებით.

ბალთოვანი ფსორიაზით დაავადებულ პაციენტთა პერიფერიული სისხლის კვლევის შედეგად მიღებული T უჯრედების პროფილის და IL-23/Th17 ღერძის ფუნქციური აქტიურობის მონაცემები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ფსორიაზულ კერაში (კანში) ლიტერატურაში არსებული მონაცემებისგან. პერიფერიულ სისხლში Th უჯრედებში შემცირებულია IL-9 და IL-17 ექსპრესიის დონე, რაც შეიძლება აიხსნას შესაბამისი Th9 და Th17 უჯრედების ანთებით კერებში მობილიზაციით.

COMORBIDITY OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH OTHER CHRONIC PATHOLOGY IN CHILDREN

^{1,2}Shevchenko N., ¹Tsiura O., ¹Shlieienkova H., ¹Panko N., ^{1,2}Kvaratskheliya T.

¹V. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine; ²SI "Institute of Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The most important features of modern human pathology are the predominance of chronic diseases, the genesis of which is multifactorial, the prevalence of diseases characterized by systemic damage, as well as comorbidity, or the coexistence of several in one person - two or more diseases [6].

Diabetes mellitus type 1 (DM1) is one of the most common chronic diseases developing in childhood, characterized by absolute insulin deficiency following autoimmune-mediated destruction of pancreatic beta cells. The incidence of the disease in children increases for unknown reasons at a rate from 3 to 5% every year worldwide. About 1 in every 400-600 children and adolescents has DM1 [9]. Complex interactions between environmental and genetic factors contribute to the development of DM1 in genetically predisposed patients [2]. The DM1-induced or is one manifestation of systemic autoimmune process can also affect other organs, resulting in development of additional autoimmune or other chronic diseases in the patient, thereby im-

peding diabetes control. The most common DM1 comorbidities include autoimmune thyroid diseases, celiac disease, and autoimmune gastritis; additionally, diabetes can be a component of Polyglandular Autoimmune Syndrome [1].

Diabetes causes musculoskeletal changes that lead to symptoms such as joint pain and stiffness; swelling; nodules under the skin, particularly in the fingers; tight, thickened skin; trigger finger; carpal tunnel syndrome; painful shoulders; and severely affected feet. Several studies focus on the diabetes as a risk factor and the risk of different types of arthritis [3, 11]. What starts off as a hormonal problem can evolve into joint problems, in addition to the widely known cardiovascular problems. Diabetes raises your risk of having arthritis, including rheumatoid arthritis (RA) and arthritis-related issues, by about 20% [12]. RA and type 1 diabetes mellitus (T1DM) are both autoimmune diseases. Chronic inflammation from diabetes may pave the way for arthritis or other chronic autoimmune disorders [11].

DM1 is characterized by a chronic inflammatory reaction mediated by T helper type 1 (Th1-dominant cells). IgE-mediated allergic reactions (atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma) are characterized by a Th2 immune reactivity pattern with low production of interferon gamma and high production of interleukin 4 after allergen stimulation of T- lymphocytes [13]. According to the Th1/Th2-hypothesis, the immune system is said to either develop into the direction of Th1 or Th2 cells [10]. This would mean that a child developing DM1 is unlikely to develop an IgE-mediated allergy and vice versa.

A recent study has raised questions regarding a possible link between these 2 chronic illnesses and their treatments [7]. A previous European study showed that the risk of asthma significantly decreased in children with DM1 [14]. Lancet revealed a negative association between asthma symptoms and DM1, and that nondiabetic siblings are prone to the protective effect may be due to environmental factors encountered in early life or genetic risk factors [4].

The protective mechanisms induced by infection are unknown but thought to be related to the production of regulatory T-cells. The complex interactions between the immune system components that balance the Th1/Th2-cell responses play a role in the development of either disease. The Th1 and Th2 secretory pattern of patients with DM1 and asthma combines features of both diseases, suggesting a unique Th1/Th2 balance, including a lower Th1/Th2 ratio compared with patients with DM1 only [7].

The 'balance' between Th1 and Th2 cells appears to be vitally important. Hence, it is a plausible hypothesis that the prevalence in Th2-mediated disease would be lower in patients with Th1-mediated disease [14]. But in several studies have also demonstrated a revealed asthma to be associated with an increased risk of DM [5, 15]. A progressive increase in the prevalence of DM1 and asthma has been noted in populations in developed countries. The hygiene hypothesis suggests that lower microbial exposure in early life may contribute to increased prevalence of immune-mediated diseases, such as asthma and DM1 [5]. The association between impaired lung function and diabetes is thought to be the result of biochemical changes in the structures of the lung tissue and airways that involves a series of mechanisms likely due to systemic inflammation, oxidative stress, hypoxemia or ultimately to the direct damage caused by chronic hyperglycemia [2, 8]. The body mass index (BMI) has been observed to have a crucial association with asthma risk among young people with DM1, suggesting that they have concomitant asthma. Because the symptoms of early stage asthma are not prominent, clinical diagnosis may be difficult. The differences in diagnosis time of these 2 disorders might result in a gradual increase in the cumulative incidence of asthma for patients with DM1 compared with patients without DM1. Thus, it may be interesting to assess the prevalence of DM-associated chronic diseases in children and adolescents and their impact on the course of DM1.

The aim of this study was to investigate the coexistence of diabetes mellitus type 1 with other chronic pathology in children and adolescents and their impact on the course of DM1.

Material and methods. Research was carried out at the base of the Department of Pediatrics № 2 of Karazin Kharkiv National University (the endocrinology department of "Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv). Inclusion criteria were as follows: age 3 years and older, diagnosed type 1 diabetes mellitus, and parental consent to participate in the study (was obtained in accordance with the Declaration of Helsinki). The 88 children from 3 to 17 years who had DM1 were ob-

served. The control group includes 11 healthy children without any established diagnosis of a chronic disease. The study was conducted by survey with the aim of finding risk factors and associated comorbidities with a questionnaire-based, objective-subjective study. The questionnaire was included information about the family and children's history, genetic anamnesis, physical and psycho-motor development of the child, past illness and the presence of chronic diseases, the level of DM1 control. Moreover, a standard examination was conducted in the group of children with DM1 according to the protocols of diagnosis and treatment of DM1. Statistical analyses were performed with using the program s/n SPSS 17 4a 180844250981 with the calculation of the odds ratio (QR).

Results and discussion. Among the examined children from main group were 46 boys (52,3±5,3%) and 42 girls (47,7±5,3%). All patients had severe form of DM1, and 95,5±2,2 % of them having suboptimal and poor glycemic control. The duration of disease was more than 5 years in 60,2±5,2 % children, 3-5 years in 21,6±4,3% patients, 1-3 years - 15,9±3,8% children and less than 1 year in 4,5±2,2% children among the examined group. In 39,8±5,2 % of the examined children a labile course of diabetes was observed with acute complications (ketoacidosis – 32,9±5,0%, hypoglycemia – 6,9±2,7%). Chronic complications of DM1 were noted in 38,6±5,2%.

In the analysis of the obstetric anamnesis mothers of 87,5±3,5% children with DM1 and 63,7±14,4% patients of the control group were examined for TORCH infections during pregnancy, of whom 36,4±5,1% and 14,3±10,5% respectively were infected with herpes virus. Among the mothers of the patients, 19 mothers (21,6± 4,3%) of basic group had a risk of premature birth, and 46 mothers (52,3± 5,3%) from basic group and 3 mothers (27,3± 13,4%) of control group had manifestations of gestosis.

According to the questionnaire, the genealogical history of probands included information about the health of relatives in three generations. The burdened family history of chronic bronchopulmonary diseases (bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary diseases) of children -16 children (18,2±4,1%), of allergic pathology – 7,9±2,8%. Only in 1 patient from control group were register allergic pathology in family history (Table).

Other chronic pathology in the family anamnesis was in 76,1±4,5% of patients from group with DM1 and in 36,4±14,5% of control group ($p<0,05$). Overweight in one of parents due to insufficient motor and sedentary lifestyles were fixated with almost the same frequency in both group. In the control group smokers were more often registered among family members than in the group of children with DM1. When analyzing the frequency of past illness, it can be noted that in children with DM1 child infectious diseases (measles, chicken pox) are more common than in children of the control group. Among other past illnesses, no significant difference between the groups was noted.

The allergic history was burdened with 31,8±4,9% of the patients: 18,2±4,1% of children had skin manifestations, 13,6±3,6% of children had respiratory manifestations (allergic rhinitis or obstructive bronchitis). From control group in 1 patient (9,1±8,7%) was register an allergic reaction to dust in the form of sneezing.

Comorbid pathologies observed in 71,6±4,8% of children with DM1. Among comorbid pathology thyroid gland disorders were predominated and accounted for 62,5±5,1% at children of main group. This testified to a polyglandular autoimmune lesion – a combination of diabetes and autoimmune thyroiditis. Disorders of the autonomic nervous system were registered at

Table. Anamnesis data based on the questionnaire

	The patients with DM1, %	The patients from control group, %	P
The burdened family history of:			
- chronic bronchopulmonary diseases	18,2±4,1%	–	–
- allergic pathology	7,9±2,8%	9,1±8,7%	0,648
- cardiovascular disorders	28,4±4,8%	27,3±13,4%	0,782
- endocrine pathology	57,9±5,2%	9,1±8,7%	0,006
One of parents had overweight	47,7±5,3%	36,4±14,5%	0,695
Smoker in family	45,4±5,3%	54,5±8,7%	0,803
Past illnesses:			
- child infectious diseases	60,2±5,2%	36,4±14,5%	0,235
- pneumonia	7,9±2,8%	–	–
- obstructive bronchitis	15,9±3,8%	9,1±8,7%	0,881
- acute respiratory viral infections	84,1±3,8%	90,9±8,6%	–

20,5±4,3% children with DM1 and manifested in the form of an orthostatic hypotension, a headache or a migraine. One seventh of children with diabetes mellitus was diagnosed an allergic pathology: atopic dermatitis – 6,8±2,6% bronchial asthma – 4,5±2,2%, allergic rhinitis – 3,4±1,9%. Gastro-pathology were registered in 7,9±2,8% patients with DM1. Arthritis manifestations were registered in 6.8± 2.6% of children with diabetes mellitus. These episodes of arthritis were diagnosed against a background of significant hyperglucosemia (level of glycated hemoglobin (A1C) more than 9 mmol/l) in all cases. In one child, diabetes made its debut after the identification of juvenile idiopathic arthritis and start therapy of methotrexate. Immunodeficiency disorder in the form of transient variable immunodeficiency was observed in 2 children (2,3±1,5%).

In children with diabetes mellitus 1 type, the odds ratio to thyroid pathology is 7,5 times higher than in children from the control group QR 7.5 (p = 0,013). Physiological effects of the action of thyroid hormones include enhanced intestinal glucose absorption, glycogenolysis, and insulin catabolism in the liver. These mechanisms have a hyperglycemic effect, and even slight changes in the levels of thyroid hormones can increase the risk of hypoglycemia [33]. So in patients with DM1 we need control thyroid function to early diagnosis and treatment reduces the risk of development of complication.

In children with diabetes mellitus 1 type, the odds ratio to allergic pathology is 6,9 times higher than in children from the control group QR 6.9 (p=0,084). Calculating the odds ratio includes account any manifestations of allergies in children. Among the examined group, 4 children had a coexistence diabetes mellitus and bronchial asthma. From our findings, these children had more labile course of diabetes with swinging in blood glucose levels during a day from 3,2 – 14,7 mmol/l and a tendency to frequent hyperglycemia (episodes) than in children without additional pathologic conditions. The blood glucose level was connected with bronchial status. Patients with diabetes mellitus and bronchial asthma had a more labile course of both diseases. Development of exacerbation of asthma led to instability of blood glucose levels with a tendency to hyperglycemia and ketoacidosis. Thus, the revealed patterns of manifestation of coexistence chronic conditions in children with diabetes mellitus 1 type indicate the possibility of potentiating the worsening of the course of diseases.

Conclusions. 1. Comorbid pathology was detected in 71,6±4,8% in children with diabetes mellitus 1 type that makes it necessary to

collect an anamnesis and examination of children for the purpose of early finding a coexistence of chronic pathology.

2. The risk of development of the thyroid pathology enhances is 7,5 times, allergic pathology is 6,9 times in children and adolescents with DM1.

3. Coexistence of type 1 diabetes and other chronic diseases impairs glucose metabolism, impedes effective insulin therapy, and deteriorates diabetes control.

4. This accent the need for the improvement of the monitoring of patient with diabetes mellitus and comorbid pathology for the prognosis of the course and optimization of treatment and rehabilitation measures.

REFERENCES

1. Ben-Skowronek I. Polyglandular autoimmune syndromes in children with type 1 T1DM. In: Otto-Buczowska E., editor. Alterations in Glucose Homeostasis in Children, Adolescents and Young Adults—What's New? New York, NY, USA: Nova; 2015. pp. 163–170.
2. Bodin J., Stene L. C., Nygaard U. C. Can exposure to environmental chemicals increase the risk of diabetes type 1 development? // BioMed Research International. 2015;2015:19. doi:10.1155/2015/208947.208947
3. Dong Q, Liu H, Yang D, Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity?: A systematic review and meta-analysis. // Medicine (Baltimore). 2017;96(18):e6627. doi:10.1097/MD.00000000000006627
4. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, Gale EA. Children with type 1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. / Lancet. 1999; 353: 1850
5. Hsiao, Y.-T., Cheng, W.-C., Liao, W.-C., Chen, C.-H., Kao, C.-H. Type 1 diabetes and increased risk of subsequent asthma: A nationwide population-based cohort study / Medicine (United States). 2015; p.8.
6. Kakleas K., Soldatou A., Karachaliou F., Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 T1DM (T1DM) // Autoimmunity Reviews. 2015;14(9):781–797. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.002.
7. Klamt S, Vogel M, Kapellen TM, Hiemisch A, Prenzel F, Zachariae S, Ceglarek U, Thiery J, Kiess W. Association between IgE-mediated allergies and diabetes mellitus type 1 in children and adolescents.// *Pediatr Diabetes*. 2015 Nov;16(7):493-503. doi: 10.1111/pedi.12298. Epub 2015 Jul 17.

8. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. // *Ann Med.* 2013; 45(3):291–300. doi:10.3109/07853890.2012.732703.
9. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:161–75.
10. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. // *Immunol Today* 1997; 18:263–266.
11. Sandra Schenck, Joachim Rosenbauer, Martina Niewerth, et al. Comorbidity of Type 1 Diabetes Mellitus in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. // *The Journal of Pediatrics.* Volume 192, January 2018. p. 196-203.
12. Shanmuganathan Chandrakasan, Sampath Prhalad. Revisiting Type 1 Diabetes as a Comorbidity in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. // *The Journal of Pediatrics* 2018; Volume 192: 6-7.
13. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). The Global Asthma Report 2018 / ISBN: 978-0-473-46523-0 (PRINT) | 978-0-473-46524-7
14. Thomas Hörtenhuber, Wieland Kiess, Elke Fröhlich Reiterer, Klemens Raile, Rainer Stachow, et al. Asthma in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: Frequency and metabolic control. // *Pediatric Diabetes* 2017; 19 (4): 727-732.
15. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):911–6. doi:10.1164/rccm.2203022.

SUMMARY

COMORBIDITY OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS WITH OTHER CHRONIC PATHOLOGY IN CHILDREN

^{1,2}Shevchenko N., ¹Tsiura O., ¹Shlieienkova H., ¹Panko N., ^{1,2}Kvaratskheliya T.

¹V. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine; ²SI "Institute of Health of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

In this study was to investigate the coexistence of diabetes mellitus type 1 with other chronic pathology in children and adolescents and their impact on the course of diabetes mellitus type 1 (DM1). The 88 children from 3 to 17 years who had DM1 were observed. The study was conducted by survey with the aim of finding risk factors and associated comorbidities with a questionnaire-based, objective-subjective study. All patients had severe form of T1DM, with suboptimal and poor glycemic control. Comorbid pathologies observed in 71,6±4,8% of children included: thyroid pathology – 62,5±5,1%, disorders of the autonomic nervous system – 20,5±4,3%, gastro-pathology – 7,9±2,8%, atopic dermatitis – 6,8±2,6%, arthritis – 6,8±2,6%, bronchial asthma – 4,5±2,2%, allergic rhinitis – 3,4±1,9%, immune-deficient disorder – 2,3±1,5%.

Conclusions. 1. The detected comorbid pathology in children with DM1 makes it necessary to collect an anamnesis and examination of children for the purpose of early finding a coexistence of chronic pathology.

2. The risk of development of the thyroid pathology enhances is 7,5 times, allergic pathology is 6,9 times in patients with DM1.

3. Coexistence of type 1 diabetes and other chronic diseases impairs glucose metabolism, impedes effective insulin therapy, and deteriorates diabetes control.

4. This accent the need for the improvement of the monitoring of patient with diabetes mellitus and comorbid pathology for the prognosis of the course and optimization of treatment and rehabilitation measures.

Keywords: diabetes mellitus type 1, children, comorbid pathology.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ПРИ НАЛИЧИИ ДРУГОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

^{1,2}Шевченко Н.С., ¹Цюра О.Н., ¹Шлеенкова А.А., ¹Панько Н.А., ^{1,2}Кварацхелия Т.М.

¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, медицинский факультет; ²Государственное учреждение «Институт здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков, Украина

Цель исследования - анализ сосуществования сахарного диабета 1 типа с другими хроническими патологиями у детей и подростков и влияние этих патологий на течение сахарного диабета 1 типа.

Под наблюдением находились 88 детей в возрасте от 3 до 17 лет с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Исследование проведено путем анкетирования с целью выявления факторов риска и сопутствующих заболеваний с помощью объективно-субъективного исследования с использованием опросника.

У всех пациентов отмечалась тяжелая форма СД1 с субоптимальным и гликемическим контролем и высоким риском. Коморбидная патология выявлена у 71,6±4,8% детей и представлена: патологией щитовидной железы – у 62,5±5,1%, нарушениями вегетативной нервной системы – у 20,5±4,3%, патологией ЖКТ – у 7,9±2,8%, атопическим дерматитом – у 6,8±2,6%, артритом – у 6,8±2,6%; бронхиальная астма выявлена у 4,5±2,2%, аллергический ринит – у 3,4±1,9%, иммунодефицитное расстройство – у 2,3±1,5%.

На основании проведенного исследования выявлено:

1. Сопутствующая патология у детей с СД1 диктует необходимость проведения более тщательного сбора анамнеза и обследования детей для раннего выявления сосуществования хронической патологии.

2. У пациентов с СД1 риск развития патологии щитовидной железы усиливается в 7,5 раз, аллергической патологии – в 6,9 раз.

3. Сосуществование СД 1 типа и других хронических заболеваний нарушает метаболизм глюкозы, препятствует эффективной терапии инсулином и ухудшает контроль диабета, что подчеркивает необходимость совершенствования мониторинга состояния больного СД при наличии сопутствующей патологии для прогнозирования течения и оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий.

რეზიუმე

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მიმდინარეობის თავისებურებანი სხვა ქრონიკული პათოლოგიების არსებობისას ბავშვებში

¹ნ. შევჩენკო, ¹ო.ციურა, ¹ა.შლენკოვა, ¹ნ.პანკო,

^{1,2}ტ.კვარაცხელია

¹ხარკოვის ვ.კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი; ²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ბავშვთა და მოზარდთა ჯანმრთელობის ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

ჩატარებულია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის სხვა ქრონიკულ პათოლოგიებთან თანაარსებობის და ამ პათოლოგიების შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მიმდინარეობაზე გავლენის ანალიზი ბავშვებსა და მოზარდებში.

დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 3-17 წლის ასაკის 88 ბავშვი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით. რისკის ფაქტორებისა და თანმხლები დაავადებების გამოვლენისათვის ჩატარდა ობიექტურ-სუბიექტური კვლევა შესაბამისი კითხვარის გამოყენებით ანკეტირების გზით.

ყველა პაციენტს აღენიშნა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მიმე ფორმა სუბოპტიმალური და გლიკემიური

კონტროლით და მაღალი რისკით. კომორბიდული პათოლოგია გამოვლინდა ბავშვების 71,6±4,8%-ში, მათგან: ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგია - 62,5±5,1%, ვეგეტატიური ნერვული სისტემის დარღვევები - 20,5±4,3%, საჭმლის მომწელებელი სისტემის პათოლოგია - 7,9±2,8%, ატოპიური დერმატიტი - 6,8±2,6%, ართრიტი - 6,8±2,6%, ბრონქული ასთმა - 4,5±2,2%, ალერგიული რინიტი - 3,4±1,9%, იმუნოდეფიციტური დარღვევები - 2,3±1,5%.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ:

1. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე ბავშვებში თანმხლები პათოლოგია წარმოშობს ანამნეზის უფრო გულდასმით შეკვრების და ბავშვების დეტალური გამოკვლევის აუცილებლობას თანმხლები ქრონიკული პათოლოგიის თანაარსებობის დადგენის მიზნით;

2. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ით ფარისებრი ჯირკვლის პათოლოგიის განვითარება მატულობს 7,5-ჯერ, ალერგიული პათოლოგიის - 6,9-ჯერ;

3. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის თანაარსებობა სხვა ქრონიკულ დაავადებებთან იწვევს გლუკოზის მეტაბოლიზმის დარღვევას, ხელს უშლის ინსულინით ეფექტურ თერაპიას, აუარესებს დიაბეტის კონტროლს, და შაქრიანი დიაბეტით პაციენტების მდგომარეობის მონიტორინგის სრულყოფას.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДЕЙСТВИИ КАЛЬЦИФЕРОЛОВ НА ДЕТСКИЙ ОРГАНИЗМ (ОБЗОР)

Чолокава Н.Н., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Капанაдзе Н.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии;
Детская центральная больница им. М. Иашивили, Тбилиси, Грузия*

Основные положения современной медицины постоянно подвергаются обновленному осмыслению и интерпретации, растут технологические возможности, создается особо чувствительная аппаратура на фоне которой старые представления теряют свою академическую актуальность. Согласно сказанному, значительно обновились традиционные, общепринятые взгляды на роль витамина Д в жизнедеятельности детей и подростков. Дефицит Д витамина особенно распространен среди детского населения большинства стран и является ведущим фактором в развитии гиповитаминоза А [1,2,3,5,7,10,15,18].

В настоящее время значительно эволюционировали принятые представления о Д витамине, досконально исследованы пути его метаболизма и механизм рецепторно-опосредованных внутриклеточных взаимосвязей. Показано, что витамин Д не является только витамином в классическом понимании этого термина, он обладает общей гормональной активностью, способной влиять на внутри и внеклеточные процессы и таким образом, дефицит витамина Д проявляется, в первую очередь, гор-

мональной недостаточностью, вследствие которой наступают более значительные сдвиги в сравнении с другими формами авитаминоза.

Согласно современным медико социальным проблемам, в клинической педиатрии, в частности детской неврологии главное внимание направлено на исследование тех форм неинфекционных процессов, которые тесно связаны с вопросами экологии и питания.

Как показали многочисленные публикации [7,9,14,15,20,22,25,34], эти проблемы тесно связаны с дисгормональными нарушениями развития, поражением нервной системы и снижением антропометрических показателей у детей и подростков. В этом аспекте ряд принципиальных вопросов формирования опорно-двигательного аппарата, развития нервной системы, патогенеза, синдромальных проявлений, описаны в литературе [21,22]. Однако, клинически выявленные особенности нейромоторной и психомоторной патологии, развития костно-суставной системы, мышечной ткани и структуры скелета, требуют дальнейшего, более глубокого исследования [4,7,10,20,25].

Детское здоровье зависит от множества компонентов, которые на локальном, региональном и глобальном уровнях влияют на жизненно важные процессы. Характер их воздействия связан как с общим состоянием ребенка, так и возрастными и гендерными факторами. Патологическое влияние внешних факторов может вызвать выраженную дисгармонию развития, множественные поражения нервной системы и резкое снижение антропометрических показателей. Комбинированное действие внешних факторов значительно усложняет характер физиологического ответа. Организм детей и подростков способен реагировать по-разному: адаптацией, острой реакцией или, отдаленным хроническим ответом, который получает форму негативной патологии [13,16,18,22,23,25,28,33].

Согласно современным представлениям, нарушение оптимального уровня D витамина в организме ребенка вызывает задержку нейромоторного и физического развития, изменения антропометрических показателей и резко выраженные специфические и неспецифические неврологические сдвиги. Дифференциация риск-факторов исключительно сложна и разнообразна. Поэтому, его воздействие на детей различных возрастных групп становится значимой педиатрической проблемой, основной стратегией клинической педиатрии [2,8,11,13,16,19,21,25,27,33].

Известно, что основным этиологическим фактором развития рахита у детей считается дефицит витамина D в организме, который поступает в организм человека двумя путями: с пищей и в результате синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей. Наиболее богатыми источниками витамина D являются печень трески, тунца, рыбий жир, а – сливочное масло, яичный желток, молоко. В продуктах растительного происхождения содержится его аналог – эргокальциферол (витамин D₂). Всасывание витамина D происходит в основном двенадцатиперстной и тощей кишкой в присутствии желчных кислот.

Фотосинтез витамина D в коже осуществляется путем превращения 7-дегидрохолестерола (провитамина D₃) в холекальциферол (витамин D₃) под влиянием солнечного излучения и температуры кожи. Скорость фотосинтеза холекальциферола в коже составляет порядка 15–18 МЕ/см²/час, что позволяет большинству людей полностью удовлетворить потребность в нем за счет эндогенного синтеза в коже при адекватной инсоляции. Однако следует учитывать, что на эффективность синтеза витамина D в коже человека существенное влияние оказывают климатические условия, географическая широта местности, уровень загрязненности воздуха, а также степень пигментации кожи. При определенных условиях значимую роль в предотвращении гиповитаминоза D играет холекальциферол, получаемый с пищей или в составе витаминных препаратов.

Витамин D или кальциферол – это группа жирорастворимых веществ, обладающих биологической активностью. В организме витамин D присутствует преимущественно в двух формах: D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Эргокальциферол поступает в организм только с пищей, а холекальциферол образуется в коже под действием ультрафиолетового излучения.

Основная функция витамина D – регуляция обмена кальция и фосфора, от которого зависят процессы минерализации костной ткани, нервно-мышечной передачи, метаболические реакции. Умеренная недостаточность витамина D считается причиной сниженной эффективности для усвоения кальция, поступающего в организм с пищей. Дефицит

витамина D у детей приводит к остеомаляции, также известной как рахит. У взрослых проявления дефицита витамина D сходны с гиперпаратиреоидизмом, который может развиваться вторично. У пожилых людей дефицит витамина D, особенно в сочетании с повышением уровня паратиреоидного гормона, может привести к развитию остеомаляции, ремоделированию костной ткани, снижению костной массы и повышению риска переломов [11,12,17,24].

Образовавшийся в коже и поступивший из кишечника холекальциферол связывается со специфическим витамин D-связывающим белком, осуществляющим его транспортировку к местам дальнейшего метаболизма. Часть витамина D транспортируется в жировую и мышечную ткани, где он фиксируется, представляя собой резервную форму. Основное же его количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации – гидроксигирование с образованием кальцитриола – 25(OH)D₃, являющегося основной транспортной формой витамина D и маркером, характеризующим обеспеченность им организма. Синтез 25(OH)D₃ зависит только от количества исходного субстрата, то есть витамина D, поступившего с продуктами питания или образовавшегося в коже. Образованный в печени 25-гидрокси-холекальциферол переносится с помощью D-связывающего белка в почки, где в проксимальных извитых канальцах осуществляется второй этап его трансформации, приводящий к образованию гормонально активной формы витамина D-кальцитриола [1,25(OH)2D₃] или альтернативного метаболита 24,25(OH)2D₃. В условиях дефицита кальция и фосфора в организме метаболизм 25(OH)D₃ идет по пути образования 1,25(OH)2D₃, основной эффект которого направлен на повышение сывороточной концентрации кальция путем усиления его абсорбции из кишечника и реабсорбции в почках, а также посредством резорбции кальция из костей. Процесс образования кальцитриола катализируется ферментом альфа-1-гидроксилазой, присутствующей в митохондриях клеток почечных канальцев. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, под действием которой образуется альтернативный метаболит 25(OH)D₃ – 24,25(OH)2D₃, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани.

В условиях дефицита витамина D уменьшается синтез кальцитриола, следствием чего является снижение абсорбции кальция в кишечнике. Развивающаяся при этом гипокальциемия активирует синтез паратиреоидного гормона. В условиях вторичного гиперпаратиреоза усиливается резорбция костной ткани с целью поддержания нормокальциемии, а также увеличивается реабсорбция кальция в почках и экскреция фосфатов. Усиление всасывания кальция в кишечнике носит временный характер, так как этот процесс осуществляется посредством активации паратгормоном синтеза 1,25(OH)2D₃ в почках, однако в условиях дефицита исходного субстрата (25(OH)D₃) процесс образования кальцитриола будет также нарушаться [27,31,34,36].

Считается, что болеет около 60% детей, часто заболевание маскируется под другие патологические состояния, а во многих случаях оно своевременно не диагностируется.

Проявления рахита зависят от степени выраженности дефицита витамина D, но самыми распространенными из них являются эмоциональная лабильность, поверхностный прерывистый сон с длительным процессом засыпания, повышенная потливость, затылочное облысение волос, мышечная слабость. Роднички у таких детей, как правило, закрываются

ся позже, зубы прорезываются в неправильном порядке и с опозданием, а впоследствии они чаще поражаются кариесом, имеют риск развития гипоплазии зубной эмали. При дальнейшем развитии заболевания появляются типичные костные деформации (X-образные или O-образные ноги, деформация костей таза, разросшиеся теменные и лобные бугры, череп становится непропорционально большим, рахитические «чётки» - утолщения рёбер в местах перехода костной ткани в хрящевую, вдавление нижней части грудины). При тяжёлом рахите наблюдается, наоборот, выпячивание грудины. Заболевание может затрагивать и внутренние органы, что может проявляться частыми срыгиваниями, рвотой, болями в животе, диареей или запорами, увеличением печени, бледностью. Рахит нередко ведет к задержке развития грудных детей - они позже начинают удерживать голову, сидеть, самостоятельно стоять, ползать и ходить. Если заболевание зайдет достаточно далеко, то последствия останутся на всю жизнь.

Многие ученые считают, что витамин D следует классифицировать как гормон, потому что в правильной биологической обстановке он может быть синтезирован эндогенно (самим организмом), а его активная форма, называемая кальцитриолом, имеет сходство с другими гормонами (например, с эстрогеном, кортизолом и тестостероном) и участвует в регуляции гомеостаза ионов (кальция, фосфора и магния) [2,4,7,13,28,32].

Витамин D контролирует гены, ответственные за регуляцию клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза. Он может отвечать за регулирование до 200 генов, включая те, которые регулируют иммунную функцию и жизненный цикл клеток. Витамин D также помогает стимулировать производство инсулина, ингибировать продукцию ренина и стимулировать производство катехихидинов макрофагов. Рецепторы витамина D обнаруживаются в большинстве тканей организма, он оказывает эндокринное действие на метаболизм кальция и здоровье костей, считается важным для поддержания нормальной функции мышц (включая сердечную мышцу) и иммунной функции. Исследования показали, что он может быть полезен в качестве вспомогательного средства при лечении туберкулеза, псориаза и рассеянного склероза или для профилактики определенных видов рака (например, толстой кишки, предстательной железы). Гиповитаминоз D является распространенным синдромом с хорошо установленными факторами риска. Без присутствия активированного витамина D нормальный костный метаболизм изменяется таким образом, что поглощается только 10% кальция и 60% фосфора. В результате скелет становится основным источником в организме кальция и остеокластам приходится «растворять» кости, чтобы поднять уровень сывороточного кальция в крови. Кроме того, для нормального всасывания кальция в кишечнике необходим витамин D. Поэтому его гиповитаминоз приводит к остеопении и усугубляет остеопению и остеопороз. Даже субклинический недостаток витамина D связан со значительными проблемами со здоровьем. Недостаточность витамина D приводит к вторичному гиперпаратиреозу, что влечет за собой череду патологических процессов.

Дефицит кальция, фосфатов и повышенная резорбция костной ткани в условиях вторичного гиперпаратиреозидизма являются ключевыми патогенетическими моментами формирования типичных для рахита костных изменений. В дистальных отделах зон роста при рахите отмечаются значительные изменения, выражающиеся в неспособности

новообразованного остеоида адекватно минерализоваться. Пролиферация и гипертрофия хрящевых клеток приводит к разрастанию метафизарных пластинок, что проявляется в виде типичных для рахита деформаций костей черепа, появления «рахитических четоков». Таким образом, в условиях гиповитаминоза D в структуре костного метаболизма отмечается преобладание процессов резорбции над новообразованием костной ткани, приводящее к отложению остеоида при отсутствии его адекватной минерализации. При сохраняющемся дефиците витамина D кости скелета теряют свою прочность и подвергаются деформации за счет сокращения мышц и тяжести собственного тела.

Клинические проявления витамин-D-дефицитного рахита обычно сочетаются с характерными биохимическими изменениями в виде гипокальциемии, гипофосфатемии, повышения активности щелочной фосфатазы, а также выраженного снижения уровня 25(OH)D3 вплоть до его полного отсутствия в крови.

В настоящее время четко установлено, что кальциферолы (витамины группы D) существуют в форме D2 и D3 изомеров (наиболее распространенные формы), и в D4 D5 и D6 формах. Биологическая активность каждой из них весьма различна [3,13,17,23,27,39].

Кальциферол играет значимую роль не только в процессах формирования костной ткани. Исследования, проведенные в последние два десятилетия, отчетливо свидетельствуют о том, что уровень витамина D ассоциирован с иммунной активностью и частотой простудных заболеваний. Это объясняется участием кальциферола в активации иммунных клеток. Витамин D также необходим организму для поддержания нормального уровня некоторых нейромедиаторов в головном мозге, в том числе «гормона счастья» серотонина. Витамин D воздействует на экспрессию более 200 различных генов. Исследования последних лет демонстрируют, что достаточное количество витамина D снижает риск развития ряда онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, рассеянного склероза, туберкулеза.

Под воздействием провитамина (в организме человека 7-дегидрополистерол) организм человека на фоне солнечной радиации синтезирует D витамин, поэтому его прием с пищей становится необязательным. С продуктами питания ребенок получает приблизительно 10% необходимого дневного количества витамина D, в то время как 90% образуется непосредственно кожной структурой [14,17,19]. D витамин легко растворим в жирах. Являясь предшественником стероидного гормона, он регулирует транспорт и содержание в биологических жидкостях и тканях кальция и фосфора. Согласно существующим данным, оптимальное содержание D витамина (антирахитный фактор) в плазме крови достигает 66-165 мг/100мл, D₂ витамина (кальциферола) - 2,75 (1,25-4,15) мг/100мл, оптимальный уровень D витамина в цельной крови соответствует 1,5-4,0 мг% [14,19]. В таблице приведены необходимые количества ежедневного приема витамина D.

В настоящее время определение уровня витамина D в крови детей является необходимым в группах высокого риска при следующей клинической симптоматике: остеопения, остеопороз, неопределенная симптоматика. Фундаментальные исследования уровня витамина D выявили большое количество случаев D авитаминоза среди детей различных городов и стран [1,5,9,16]. Несмотря на высокую инсоляцию, в Бразилии она достигает 14% среди детей до

Таблица. Показатели суточной дозы витамина Д

Возрастные группы	Оптимальные дневные величины	Максимальные дневные величины
Новорожденный 0-6 месяцев	10 мкг	25 мкг
Грудной возраст	10 мкг	38 мкг
Дети 1-3 года	15 мкг	63 мкг
Дети 4-8 года	15 мкг	75 мкг
Дети и взрослые от 9-до 70 лет	15 мкг	100 мкг
взрослые свыше 70	20 мкг	100 мкг
При беременности, лактации	15 мкг	100 мкг

10-летнего возраста и 24% среди детей 10-15-летнего возраста. Согласно проведенным в США эпидемиологическим исследованиям, у 61% детей младших возрастных групп уровень 25 (ОН) D витамина не превышал 15-25 нг/мл [7,12,18,22,34]. Среди девочек он ниже, чем среди мальчиков. Дефицит D витамина, а также высокий риск развития его недостаточности обнаружен во многих странах Европы и Азии. Среди подрастающего поколения латиноамериканского и афро-американского населения дефицит D витамина превышает 50%, у 48% девочек уровень 25 (ОН) D оказался ниже 20 нг/мл [3,5,14,23].

Эпидемиологические исследования, выполненные на территории стран Европы и Северной Америки, показали, что проведение активной витаминизации продуктов питания привело к значительному снижению частоты встречаемости рахита у детей. Однако заболевание продолжают регистрировать среди детей эмигрантов из стран Ближнего Востока, Индии, Пакистана, а также у афроамериканских младенцев. Основными факторами, определяющими высокую частоту рахита в данных популяционных группах, являются пигментация кожи, недостаточное пребывание матерей на солнце в виду национальных особенностей одежды и поведения, а также продолжительное естественное вскармливание, при котором ребенок испытывает дефицит витамина D в силу его низкого содержания в молоке матери.

Развивающиеся при дефиците D витамина патофизиологические процессы достаточно широко описаны в современной литературе. Выявлены нарушения метаболизма кальция и фосфора в костной ткани [18,22,33,39]. При недостаточности D витамина снижаются процессы всасывания и усвояемости кальция и фосфора, возрастает уровень паратормона. Повышение активности остеокластеров вызывает снижение минеральной плотности костной ткани, что проявляется в виде остеопении и остеопороза, наступает дефицит минерализации костей скелета. Незаметно развивающаяся остеомаляция клинически проявляется в форме изолированной или генерализованной болевой чувствительности костей и мышц (боли при нажатии). Среди детей формируется мышечная слабость, затруднение сохранения вертикального положения а также ходьбы. Однако, по мнению ряда авторов [13,17], незначительный дефицит D витамина не повышает риск перелома костей конечностей. Определен оптимальный уровень важных электролитов (кальций, фосфор) в крови женщин согласно триместру беременности: кальций I триместр – 2,44 моль/л; II триместр – 2,18 моль/л; III триместр – 2,3 моль/л. В женском молоке (1-5 день лактации) 48,0 (24,0 – 66,0) мг/100мл; (6-10 дни лактации) 46,0 (23,0 – 63,0) мг/100мл. Общий фосфор (1-5 день

лактации) 16,0 (8,0-25,0) мг/100мл; (6-10 дни лактации) 20,0 (10,0 – 32,0) мг/100мл; липидный фосфор 2,0 (1,2 -3,6) мг/100мл и 3,0 (2,0 – 4, 0) мг/100мл, соответственно [20,23]. На сегодняшний день хорошо изучено значение дефицита витамина D в клинике рахита [1,23]. Описаны процессы размягчения костной ткани, их деформация. Дети поздно встают на ноги, предпочитают лежачее положение. Подчеркивается исключительная опасность недостаточности витамина D во всех периодах беременности.

Большинство экспертов в настоящее время сходятся во мнении, что о дефиците витамина D можно судить при его концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, о недостаточном его содержании при наличии метаболита в пределах 21–29 нг/мл.

Целевая концентрация витамина D в сыворотке крови для адекватного обеспечения всех биологических функций в организме человека должна соответствовать уровню более 30 нг/мл. Избыточной считается концентрация витамина D в крови выше 150–200 нг/мл. Интоксикация характеризуется развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и часто — гиперфосфатемии.

Выявлена определенная связь между дефицитом D витамина в ранних стадиях беременности и сахарным диабетом (I тип). В многочисленных исследованиях показано значение витамина D в функционировании сердечно-сосудистой системы [4,6,15,16]. Среди детей, матери которых в период беременности перенесли дефицит витамина D, чаще развиваются аутоиммунного, неврологического и аллергического характера патологии. Дефицит D витамина в перинатальном периоде является риск-фактором развития таких заболеваний, как рассеянный склероз, аутизм, психические расстройства, неоплазмы [10,11,19,27].

Однако, повышенный прием витамина D также нарушает функционирование мочевыделительной системы, среди неврологических нарушений наступает мышечная гипотония, арефлексия, периодические судороги, отказ от принятия пищи, повторные рвоты, боли в мышцах ног и рук. Среди детей всех возрастных групп развивается нейрогенная слабость, атаксия. Ребенку становится трудно передвигаться, клинически наступает диффузная, гипотония мышц и болевые ощущения, возможно развитие судорог, часто в неврологической клинике это состояние трактуется как синдром вялого ребенка [8,13,24,38,39].

Таким образом, витамин D, являясь стероидным гормоном широкого профиля, участвует во многих жизненно важных процессах. Совокупность одних клинических признаков недостаточна для подтверждения дефицита D витамина. Диагностика заболевания исключительно сложна, от-

дельные клинические признаки не всегда достигают уровня специфичности, поэтому становится необходимым участие врачей различного профиля (педиатры, неврологи, ортопеды, иммунологи) а также дополнительное применение и усовершенствование современных методов лабораторного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andir n N, Celik N., Akca H., Dogan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012. Mar; 4(1): 25-9.
2. Arach Hossein-nezhad. Vitamin D for Health: A global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings.* July 2013, vol. 88. Issue 7, p. 720-755.
3. Ashraf T. Soliman, et al.; Vitamin D deficiency in adolescents, *Indian Endocrinol Metab.* 2014 Nov; 18(Suppl 1): S9-S16.
4. Atapattu N, Shaw N, Hogler W. Relationshi[between serum 25-hydroxyvitamin S and parathyroid hormone in the search for a biochemical deficiion of Vitamin D deficiency in children. *pediatr Res.* 2013; 75(5):552-556.
5. Avagyan D, Neupane SP, Gundersen TE, Madar AA. Vitamin D status in preschool children in rural Nepal. *Public Health Nutr* 2016; 19:470-6.
6. Battault S., Whiting S.J., Peltier S.L., Sadrin S., Gerber G., Maixent J.M. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. *Eur. J. Nutr.* 2013; 52:429-41.
7. Pergman P., Lindh AU, Bjorkgem_Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One.* 2013; Jun 19; 8(6): e65835.
8. Bock G., Pieber T.R., Prietl B. Vitamin D: Role in autoimmunoity *CAB Rev.* 2012; 7:1-7.
9. Bolland, Mark J. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes : a trial sequential meta-analysis : [англ.] : [арх. 19 июля 2014] / Mark J. Bolland, Andrew Grey, Greg D. Gamble ... [et al.] // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology.* — 2014. — 24 January. — doi:10.1016/S2213-8587(13)70212-21.
10. Bolland, Mark J. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health : a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis : [англ.] / Mark J. Bolland, Andrew Grey, Alison Avenell // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* : j. — Elsevier, 2018. — Vol. 6, no. 11 (1 November). — P. 847–858. — doi:10.1016/S2213-8587(18)30265.
11. Bodekar M., Peterson B, Thieden E. et al. UVR exposure and Vitamin D in a tural population. *Photochem. Photobiol.Sci.* 2014; 13 (11): 1598-1606.
12. Botros RM, Sabry IM, Abdelbaky RS, Eid YM, Nasr MS, Hendawy LM. Vitamin D deficiency among healthy Egyptian females. *Nutr.* 2015 Aug-Sep; 62(7)314-21.
13. Bloom E, Klein EJ, Shushan D, Feldman K.W: Variable presentation of rickets in children in the emergency department. *Pediatr Emerg. Care* 2004; 20:126-130.
14. Carr R., Mahmood D., McEvoy A. Vitamin D and Vitamin D Deficiency: How Much Do Parents Know. *Arch Dis Child* 2015; 100(S3):A84.
15. Carter GD, Phinney KW. Assessing Vitamin D status: time for a rethink? *Clin Chem.* 2014; 60(6): 809-811 [PubMed]
16. Chambers ES, Hawrylowicz CM. The impact of Vitamin D on regulatory T Cells. *Curr Allergy Asthma. Rep.* 2011 Feb; 11(1):29-36.
17. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et .al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomized intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903.doi:10.1136/bmj.g.1903.
18. Cesur Y, Yuca SA, Kays A, Yilmaz C, Bay A. Deficiency rickets in infants presenting with hypocalcaemic convulsions. *West Indian Med. J.* 2013; 62(3): 201-2014 [PubMed]
19. Cetinkaya M, F. Cekmez, G Buyykkale, T Erener-Ercan, F Demir, T. Tunc, FN Aydin, GAydemir. Lower Vitamin D levels Are Associated with Increased Rsk of Early-Onset Neonatal Sepsis in Term Infants. *Perinatol* 2015;35 (1):39-45.
20. Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, et al. Global Consensus Recommendation on Pevention and management of Nutritional Rickets. Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb; 101(2): 394-415. Published online 2016 Jan 8. Doi: 101210/jc.2015-2175
21. Goldacte M, Hall N, Yentes D. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspection. *Lancet* 2014; 383 (9917):597-598.
22. Kalko P, Das V, Agarwal A. et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infants. *Brit. J. Nutrit.* 2012; 108:1052-1058.
23. Lawlor D.A., Wills A.K. et al. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in off spring: a prospective cohort study. *Lancet* 2013; 381:2176-2183.
24. Mittal H, Rai S, Shah D et al. 300 000 GV or 600 000 gv of oral vitamin D₃ for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trail. *Indian Pediatric.* 2014; 51(4): 265-272.
25. Oberhelman S.S., Meekins M.E., Fischer P.R. et al. Maternal vitamin D supplementation of serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med.* 2016; 1:27-35.
26. Petersen B., Breiter S., Well A. et al. Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *J. Invest Dermatol* 2014; 134 (11): 2806-2813.
27. I. N. Zakharova, S. V. Yablochkova, Yu. A. Dmitrieva Well-known and Indeterminate Effects of Vitamin D. *Current Pediatrics.* 2013; 12 (2); 2-25
28. Pfothenauer, Kim M. Vitamin D Deficiency, It's Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations : [англ.] / Kim M. Pfothenauer, Jay H. Shubrook // *The Journal of the American Osteopathic Association.* — 2017. — Vol. 117, no. 5 (May). — P. 301–305. — ISSN 0098-6151. — doi:10.7556/jaoa.2017.055.
29. Savastano, Silvia. Low vitamin D status and obesity : Role of nutritionist / Silvia Savastano, Luigi Barrea, Maria Cristina Savanelli et al] // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders.* - 2017; 23 February. doi:10.1007/s11154-017-9410-7.
30. Shaw NJ, Mghal M.Z. Vitamin D and children health: part 2. (extra skeletal and other aspects). *Arch Dis. Child.* 2013, 28(5): 368-372.
31. Vogiatzi M.G., Jacobson E., Boer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2014; 99(4): 1132-1141.
32. Wagner C.L., McNeil, Hamilton S.A. et al. Arandomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health centre networks in South Carolina. *Am J Obstet. Gynecol.* 2013; 208(2): 137-e13.
33. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М., Дмитриева Ю.А., Васильева С.В., Звонкова Н.Г. Витамин D: новый взгляд на роль в организме. Учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО. 2014. 104с

34. Захарова И.Н. и соавт. Недостаточность витамина D у детей раннего возраста в России: результаты многоцентрового когортного исследования РОДНИЧОК (2013-2014 гг.). Вопросы современной педиатрии. 2014;13(6):122-126.
35. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Вечерко В.И., Лазарева С.И., Васильева С.В., Евсеева Е.А. Мониторинг статуса витамина D у подростков города Москвы в течение года. Педиатрия 2015; 94(3):95-99.
36. Студеникин В.М., Николаев А.С. Витамин D-дефицитный рахит как соматоневрологическое заболевание//Современная педиатрия. 2005. №3(8).С.130-135.

37. Плудовски П., Захарова И.Н. Еще раз об алиментарном рахите, Медицинский совет. 2016.№16.С.27-31.
38. Студеникин В.М., Казакова К.А., Акоева Ю.С., Мигали А.В. Рахит, недостаточность витамина D и Всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита (2016): взгляд российских педиатров//Рос. Педиатр. журнал.2016.
39. Почкайла А.С., Жерносек В.Ф., Руденко Э.В., Почкайло Н.В., Ламеко Е.В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей. Учебно-методич. пособие. Минск: МЗ Республики Беларусь/БМАПО,2014.71с

SUMMARY

MODERN ISSUES OF KALCIPHEROL INFLUENCE ON CHILDREN AND ADULTS' HEALTH (REVIEW)

Cholokava N., Uberi N., Bakhtadze S., Geladze N., Khachapuridze N., Kapanadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Pediatric Neurology; Iashvili Children's Central Hospital, Tbilisi, Georgia

The purpose of this review is study of literature for the development of biological effect of Calcipherol (D vitamin group) on children population. Different factors seem, that D- vitamin deficiency disbalance elevated, children specifically negative effect, which have a major impact on health, growth and development of infants, children and adolescents. Vitamin D and calcium deficiencies are preventable global

public health problems in pediatric medicine. The laboratory assessment of vitamin D (calcidiol-25(OH)D), epidemiological studies assessing the prevalence of vitamin D deficiency, are performed to analyze the relationships between neuropsychological function and mechanisms of toxic effects in the setting of vitamin D.

Keywords: vitamin D deficiency.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДЕЙСТВИИ КАЛЬЦИФЕРОЛОВ НА ДЕТСКИЙ ОРГАНИЗМ (ОБЗОР)

Чолокава Н.Н., Убери Н.П., Бахтадзе С.З., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С., Капанадзе Н.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии; Детская центральная больница им. М. Иашвили, Тбилиси, Грузия

Целью настоящего обзора является изучение литературы по вопросу биологического действия кальциферола (группа витамина D) на детскую популяцию. Выявлено, что дисбаланс витамина D повышен и особенно негативно сказывается на детях, оказывая значимое влияние на здоровье, рост и развитие младенцев, детей и подростков. Дефицит витамина D и кальция - это предотвратимые глобальные пробле-

мы общественного здравоохранения в педиатрической медицине. Лабораторная оценка витамина D (кальцидиол-25 (OH) D), эпидемиологические исследования, оценивающие распространенность дефицита витамина D, выполняются с целью анализа взаимосвязи между нейropsychологической функцией и механизмами токсических эффектов при применении витамина D.

რეზიუმე

თანამედროვე შეხედულება კალციფეროლების გავლენის შესახებ ორგანიზმზე (მიმოხილვა)

ნ. ჭოლოკავა, ნ. უბერი, ს. ბახტაძე, ნ. გელაძე, ნ. ხაჭაპურიძე, ნ. კაპანაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ნევროლოგიური დეპარტამენტი; მიაშვილის სახ. ცენტრალური ბავშვთა საავადმყოფო, თბილისი, საქართველო

ლიტერატურულ მიმოხილვაში მოყვანილია კალციფეროლების (D ვიტამინის ჯგუფი) მოქმედების შესახებ ბავშვთა და მოზარდთა ორგანიზმზე აღნიშნულია თემატის აქტუალობა. ნაჩვენებია, რომ D ვიტამინის იზომერების ბიოლოგიური აქტივობა არაერთგვაროვანია. აღნიშნულია, რომ მთავარი ფუნქციის გარდა (კალციუმისა და ფოს-

ფორის ტრანსპორტის რეგულირება) D ვიტამინი განახორციელებს ბავშვთა და მოზარდთა ცენტრალური ნერვული სისტემის დროულ განვითარების და მომწიფების კორექტირებას. ამჟამად, D ვიტამინის დეფიციტის საკითხები წარმოადგენს უნივერსალურ სამედიცინო კატეგორიას, რომელიც კლინიკურ პედიატრიაში ფართო ინტერესს წარმოადგენს.

INFLAMMATION IN CHILDHOOD EPILEPSY SYNDROMES

Bakhtadze S., Geladze N., Khachapuridze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Paediatric Neurology, Georgia

Epilepsy is one of the most common neurological disorder affecting up to 1% of the world population [4]. It is a heterogeneous disorder and includes genetic, structural, metabolic causes, sometimes reason is unknown. Epileptic encephalopathies are the group of epilepsies when seizure itself can cause severe cognitive and behavioral abnormalities. Mostly they are considered as a drug resistant epilepsy [1]. Despite the adequate treatment about 30% of patients will continue to experience seizures which are defined as resistant epilepsies [11]. The role of inflammation in central nervous system (CNS) has already been investigated in the recent years. This theory arises from the fact that corticosteroids can successfully treat severe epileptic encephalopathy like West syndrome, also there is a link between fever and seizures in Dravet syndrome which leads to the hypothesis that inflammation can trigger epileptogenesis. Inflammation has to be assessed by inflammatory mediators like cytokines [14]. 51 different inflammatory mediators including IL-1ra, IL-1 β , IL-6 and CXCL8/IL-8, IFN- γ and TNF- α were found in serum, cerebrospinal fluid and brain tissues of the patients with epilepsies. Most of them were elevated in all three media while some of them only in serum or CSF. Inflammation contributes to the breakdown of blood brain barrier (BBB) through the upregulation of inflammatory mediators. It is proved that TNF- α and IL-6 increase BBB permeability and are implicated in seizure generation and severity. The binding of cytokines to receptors located in brain vasculature can cause the production of molecules, such as endothelial cell adhesion molecules, prostaglandins and chemokines that may further compromise the integrity of BBB. However research into this mechanism related to epilepsy is sparse. Spontaneous recurrent seizures lead to chronic expression of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and its upregulation may contribute to BBB permeability, neuroinflammation and epileptogenesis in experimental models. Using a mouse model of epilepsy Fabene and colleagues [3] showed that seizures induce elevated expression of vascular cell adhesion molecules and enhanced leukocyte rolling and arrest in brain vessels mediated by the leukocyte mucin P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1, encoded by Selp1g) and leukocyte integrins a4b1 and aLb2. Inhibition of leukocyte-vascular interactions, either with blocking antibodies or by genetically interfering with PSGL-1 function in mice, markedly reduced seizures. Treatment with blocking antibodies after acute seizures prevented the development of epilepsy. Neutrophil depletion also inhibited acute seizure induction and chronic spontaneous recurrent seizures. Blood-brain barrier (BBB) leakage, which is known to enhance neuronal excitability, was induced by acute seizure activity but was prevented by blockade of leukocyte-vascular adhesion, suggesting a pathogenetic link between leukocytevascular interactions, BBB damage and seizure generation. Consistent with the potential leukocyte involvement in epilepsy in humans, leukocytes were more abundant in brains of individuals with epilepsy than in controls. As for prostaglandins they are secreted mainly by astrocytes and microglia. Prostaglandin E2 (PGE2) is coupled with its receptors including EP3 located on astrocytes, causes astrocytic glutamate release, hyper excitability and neuronal cell death in experimental models. Although the function of PGE2 in epileptogenesis have been studied for a considerable amount of time there still

exists bidirectional data about it [3,12]. Another important group of chemokines CCL2, CCL3, CCL4 and CCL11 can alter neuronal physiology through the modulation of voltage dependent channels, activation of G-protein-gated potassium influx channels and increased release of certain neurotransmitters including glutamate. Chemokines have been detected in DNA microarray analysis of surgically removed hippocampus in experimental model with epilepsy. Furthermore it was suggested that they can be related with resistance of seizures in experimental models which is still disputable [13,15]. Reported studies are based on experimental evidences and they need clinical confirmation. Furthermore we do not know if there is a link between expression of these substances and the rate of resistance against the antiepileptic medication in various forms of paediatric epilepsies.

Study aims to evaluate the VCAM-1 and MIP (CCL2, CCL3, CCL11) concentrations in the controls and study group (drug resistant and resolved epilepsies).

Material and methods. We have examined 56 patients from 0-16 years of age of both gender. Study was done at G. Zhvania Academic Clinic of Paediatrics, Tbilisi State Medical University. Group 1 was identified as controls and consists from 20 subjects. The study group was divided in 2 subgroups: First subgroup (Group 2A) involved 20 patients with resolved seizures and second subgroup (Group 2B) - 16 -patients with drug resistant epilepsy. Patients in study group (Group 2A and Group 2B)- Group 2A included the patients with proved epilepsy by EEG and clinical assessment who achieved seizures control. Group 2B are those subjects who have diagnosis of drug-resistant epileptic encephalopathies. All patients underwent a) Clinical and neurologic assessment. B) Electroencephalographic (EEG) assessment. In controls it will help to exclude so called non convulsive forms or epilepsy and in target group it will help to clarify seizure type. C) Establishing the difference in the concentrations of cytokines in both groups. In case of different concentrations, it should be established which cytokine is present in a different quantitative concentration in both groups. Also it should be found if there is a correlation between concentrations of cytokines and frequency of the seizures. In case of this correlation it should be measured quantitatively relationship between the concentration of cytokines and the frequency of the seizures. The received results should undergo statistical analysis with in terms of patients' data. The patients were divided as controls (Group1) and study groups (patients with resolved seizures (Group 2A) and drug resistant seizures (Group 2B)). For this clinical history, history of the seizures and neurological check-up should be done. The existing literature should be reviewed. Patients' database should be created. On the next stage, EEG or Video EEG should be performed and types of the seizure should be identified. On the following stage, the blood samples should be taken, they have to be prepared and sent to the lab. After taking the blood samples the results should be evaluated and a coherence should be found with the seizure type and relapses in cases of resistant epilepsy. The primary results should be published. On the last stage statistical analysis of the results has to be done and a correlation with age, sex, seizure type and relapse frequency should be found. The final database, final results and practical recommendation as well as scientific paper should be done. The statistical analysis should be done by SPSS (IBM SPSS Statistics, version 21.0, Armonk, NY).

Results and discussion. We have assessed VCAM-1, CCL2, CCL3, CCL11 in controls as well as in both study groups. VCAM-1 and CCL2, CCL3 were within normal range in controls and both study groups ($p < 0.05$). As for CCL 11 it was increased in group with resistant seizures while was normal in

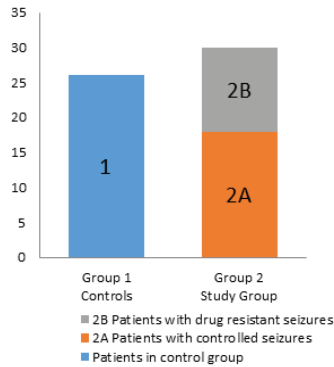


Fig.1. Methods: Control and study groups included 56 patients from 0 -16 years of age of both gender

Table. 1. Correlation between Eotaxin CCL11 and frequency and repetition rate of seizures

Correlations			
		EotaxinCCL11	Gender
EotaxinCCL11	Pearson Correlation	1	0.34
	Sig. (2-tailed)		.218
	N	56	56
Gender	Pearson Correlation	0.34	1
	Sig. (2-tailed)	.218	
	N	56	56

Table 3. Eotaxin CCL11 level in patients with resistant seizures and in the group with well controlled seizures

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
EotaxinCCL11	Equal variances assumed	88.865	.000	5.139	34	.000	858.54375	167.04896	519.05942	1198.02808
	Equal variances not assumed			4.581	15.027	.000	858.54375	187.40863	459.15306	1257.93444

Table 4, Correlation between EotaxinCCL11 and gender

Correlations			
		EotaxinCCL11	Gender
EotaxinCCL11	Pearson Correlation	1	0.34
	Sig. (2-tailed)		.218
	N	56	56
Gender	Pearson Correlation	0.34	1
	Sig. (2-tailed)	.218	
	N	56	56

controls and in the group with well controlled seizures. The increase range for CCL11 was within 1000-2000 pg/ml and was strongly correlated with frequency and repetition rate of seizures ($R^2=0.78$). The correlation between the increased level of CCL11 and age and gender was not found ($R^2=0.35$).

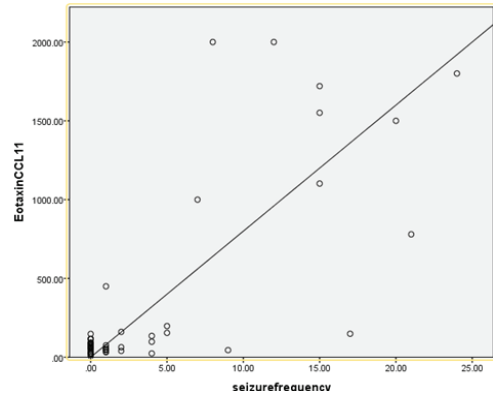


Fig. 2. Correlation between Eotaxin CCL11 and frequency and repetition rate of seizures

Table 2. Eotaxin CCL11 level in patients with resistant seizures and in the normal control groups

Group Statistics					
Group		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EotaxinCCL11	Resistant	16	921.6688	749.30364	187.32591
	Controlled Seizures	20	63.1250	24.89914	5.56762

Table 5- Correlation between Eotaxin CCL11 and gender

Correlations			
		EotaxinCCL11	Gender
EotaxinCCL11	Pearson Correlation	1	0.34
	Sig. (2-tailed)		.218
	N	56	56
age	Pearson Correlation	0.34	1
	Sig. (2-tailed)	.218	
	N	56	56

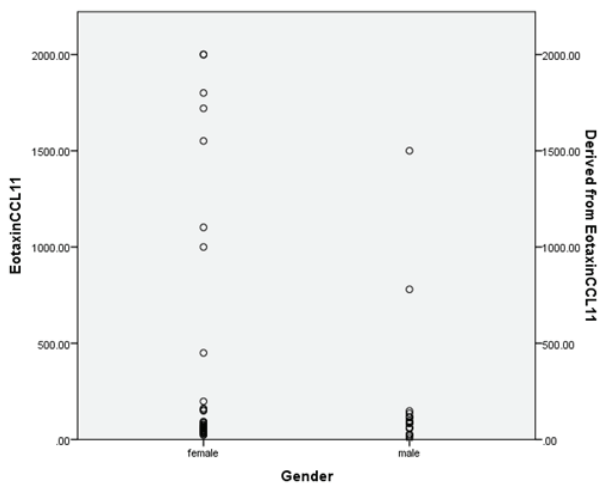


Fig. 3. Correlation between EotaxinCCL11 and gender

Thus our findings support the hypothesis that epilepsy could be triggered by inflammation as excessive expression of CCL 11 was found in children with drug resistant seizures. CCL11 has to be produced by perivascular glial cells, astrocytes, infiltrated leukocytes as they have ability to modulate neuronal activity by means of voltage gated ion channels (Potassium, Sodium Calcium); G protein activated inward rectifier potassium current and modulation of excretion of neurotransmitters (GABA, Glutamate and Dopamine [6,7]. The significant increase of cytokine level could be related with increased permeability of BBB and attraction of leukocytes in epileptogenic area of the brain. Thus our result showing the increase of CCL11 is in accordance with scientific data proving the impairment of BBB as a pathogenic factor in etiology of epilepsy. Pro inflammatory cytokines can rapidly alter the function of classical neurotransmitters by modulating their receptor assembly and phosphorylation at neuronal membranes [5]. Inflammatory mediators can also increase vascular permeability and promote angiogenesis [10]. Thus their overexpression in perivascular astrocytes and endothelial cells after epileptogenic challenges may affect BBB properties, consequently promoting excitability in surrounding neurons. Inflammatory mediators are also critically involved in several different cascades mediating cell death and neurogenesis as well as synaptic reorganization that are concomitant phenomena of the epileptogenic process in several animal models and human conditions including post-traumatic epilepsy [2,8]. The cytokines could decrease the seizure threshold in long-term possibly mediated by transcriptional activation of genes contributing to molecular and cellular plasticity [9]. Pharmacological targeting of these proinflammatory pathways using selective receptor antagonists or the use of transgenic mice with perturbed cell signalling demonstrated that activation of IL-1R and TLR 4 by endogenous IL-1 β and HMGB1 is implicated in the precipitation and recurrence of experimentally induced seizures in rodents. This evidence highlights a new target system for pharmacological intervention to inhibit seizures by interfering with mechanisms involved in their genesis and recurrence. It had been observed that IL-1Ra which was a naturally occurring antagonist to IL-1 β inhibited IL-1 β expression in mice astrocytes and decreased seizures in mice. The anti-inflammatory cytokines were associated with reduction of neuronal cell loss, decreased microglia activa-

tion and less BBB leakage. Their proconvulsant activity is hypothesized to be mediated by increasing glutamatergic neurotransmission [16].

Conclusions. Thus our study confirms all abovementioned hypothesis done in experimental models that pro-inflammatory cytokines could have proconvulsive action. Although the level of VCAM-1, CCL2 and CCL3 were identically normal in all three groups the increased level of CCL 11 was found in blood serum of the subjects with intractable seizures supposing its role in epileptogenesis.

This finding is very important in clinical epileptology as increased expression of inflammatory cytokine in drug resistant epilepsy compared with controls and those subjects with controlled seizures could prove the leading role of inflammation in the mechanism of epileptic encephalopathy. Besides the elevated level of cytokines was correlated with repetition rate of seizures supposing that inflammation could affect on resistance of seizures to antiepileptic medication and could predict the outcome of seizure severity. This result could help pharmaceutical industry to consider anti-inflammatory drugs as an add on therapy for suppressing epileptogenesis. As an add on therapy they will improve the results achieved by antiepileptic drugs and could significantly decrease the resistance of seizures especially in epileptic encephalopathies when resistant seizures lead to physical and even more mental delay of affected children thereby worsening their quality of life.

Disclosure: This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia Fundamental Research Foundation grant FR-18-16052.

REFERENCES

1. Berg AT et al. New concept on classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 52, 1058- 1062, 2011.
2. Chuang Y, Chen S, Lin T et al. Transcriptional upregulation of nitric oxide synthase II by nuclear factor-kappaB promotes apoptotic neuronal cell death in the hippocampus following experimental status epilepticus. *Journal of Neuroscience Research* 88 (9), 1898-1907, 2010
3. Fabene P, Navarro G, Martinello M, Rossi B. *Nature Medicine* 1 (12), 1377-1383. doi:10.1038/nm.1878.
4. Fisher RS et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 75-82, 2011.
5. Grazia S, Imeri L, De Matteo W et al. Sleep regulation: interactions among cytokines and classical neurotransmitters. *Advances in Neuroimmunology* 5 (2), 189-200, 1995.
6. Guyon A, Nahon J. Multiple actions of the chemokine stromal cell-derived factor-1alpha on neuronal activity. *Journal of Molecular Endocrinology* 38(3):365-76, 2007.
7. Lauro C, Angelantonio S, Cipriani R, Sobrero F et al. Activity of Adenosine Type 1 is required for Cx₃ CL1-mediated neuroprotection and neuromodulation in hippocampal neurons. *The Journal of Immunology*, 180:7590-7596, 2008.
8. Lubin F, Ren Y, Xu X, Anderson A. Nuclear factor-kappa B regulates seizure threshold and gene transcription following convulsant stimulation. *Journal of Neurochemistry* 103 (2007), 1381-1395.
9. Magni D, Souza M, Oliveira A, Furian A et al. Lipopolysaccharide enhances glutamic acid-induced seizure susceptibility in rat pups: behavioural and electroencephalographic approach. *Epilepsy Research* 93 (2-3), 138-148, 2011.
10. Marcon J, Gagliardi B, Balosso S, Maroso M et al. Age-dependent vascular changes induced by status epilepticus in rat

forebrain: implications for epileptogenesis. *Neurobiology Disorders* 3 (1), 121-132, 2009.

11. Perruca E et al. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives and recent advances. *Lancet Neurology* 6, 793-80, 2007.

12. Rana A et al. The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*, 15:1, 2018.

13. Riazi K, Galic M, Pittman Q. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Research* 89 (1):3-2, 2010.

14. Vezzani A et al. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology* 96, 70-82, 2015.

15. Viviani B et al. Cytokines and Neuronal Ion Channels in Health and Disease. *International Review of neurobiology*, vol. 82, pp.27-263, 2007.

16. Yu N, Liu H, Di Q. Modulation of immunity and the inflammatory response: a new target for treating drug-resistant epilepsy. *Current Neuropharmacology* 11, 11-127, 2013.

SUMMARY

INFLAMMATION IN CHILDHOOD EPILEPSY SYNDROMES

Bakhtadze S., Geladze N., Khachapuridze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Paediatric Neurology, Georgia

Epilepsy is one of the most common neurological disorder affecting up to 1% of the world population. It is a heterogeneous disorder and includes genetic, structural, metabolic causes, sometimes reason is unknown. In recent 20 years inflammation has been considered as a possible etiologic factor in angiogenesis and epileptogenesis in experimental models but there is still lack of evidence if inflammation could be seen in clinical cases of children with different forms of epilepsy. Epileptic encephalopathies are the group of epilepsies when seizure itself can cause severe cognitive and behavioral abnormalities. Besides seizures occurring in epileptic encephalopathies prone to be highly resistant to medication. Thus any etiological factor contributing to epileptogenesis could have high clinical relevance in modern epileptology. The aim of our research was to study the pro-inflammatory cytokines in different forms of epilepsy in children.

We have assessed 56 children from 0-16 years of age. 20 were included in control group (Group 1), 20 children with resolved seizures were involved in study group (Group 2a) and 16 children with resistant seizures were identified as group 2b. The concentration of the following pro-inflammatory cytokines was assessed in blood serum: VCAM-1, CCL2, CCL3, CCL11 as well as a correlation between concentration and seizure repetition rate was also studied. All pro-inflammatory markers were within normal range in controls as well as in both study groups except CCL11. The concentration of CCL11 was elevated in group 2b. Thus we could hypothesize that inflammation could contribute to etiology of resistant epilepsies including epileptic encephalopathies. This evidence could serve as very significant information for pharmaceutical industry for future development of anti-inflammatory medicines as add on therapy with antiepileptic drugs for treatment of drug resistant epilepsies.

Keywords: Inflammation, seizures, resistant epilepsy, cytokines, epileptic encephalopathies.

РЕЗЮМЕ

ВОСПАЛЕНИЕ И ДЕТСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Бахтадзе С.З., Геладзе Н.М., Хачапуридзе Н.С.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент детской неврологии, Грузия

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием, которое отмечается у 1% населения мира. Этиология эпилепсии гетерогенна и содержит в себе генетические, структурные и метаболические причины, хотя в некоторых случаях ее патогенез неизвестен. По сей день ведутся активные исследования в плане рассмотрения воспаления как возможной причины развития эпилепсии. Исследованиями, проведенными на экспериментальных моделях, установлена роль воспаления в ангиогенезе и epileptogenesis, хотя в клинической epileptологии исследования в этом направлении крайне малочисленны. В педиатрической epileptологии значительная доля приходится на epileptические энцефалопатии, поскольку развившиеся судороги значительное негативное влияние оказывают не только на моторную функцию, но и когнитивное развитие. Терапия судорог, развившихся при epileptической энцефалопатии, значительно затруднена, так как характеризуется высокой резистентностью к антиэpileptическому лечению. Отсюда следует, что все этиологические факторы, участвующие в развитии epileptической энцефалопатии требуют тщательного изучения.

Целью исследования явилось определение роли проинфламаторных цитокинов при различных формах эпилепсии у детей.

Исследовано 56 детей с эпилепсией в возрасте от 0 до 16 лет, из них 20 детей - контрольная группа, 20 - с судорогами, купированными антиконвульсантами и 16 - с резистентной эпилепсией. В плазме крови исследована концентрация проинфламаторных цитокинов VCAM-1, CCL2, CCL3, CCL11 и определена связь их концентрации с частотой рецидивов судорог. Установлено, что как в контрольной, так и в группе с судорогами, купированными антиконвульсантами, концентрация всех перечисленных цитокинов находилась в пределах нормы. Хотя концентрация CCL11 в двух вышеперечисленных группах была нормальной, в группе детей с резистентной эпилепсией ее уровень был значительно повышен. Таким образом, наличие проинфламаторных цитокинов возможно рассматривать как значительные этиологические факторы в развитии резистентной эпилепсии, в том числе и epileptических энцефалопатий. Вышеуказанное возможно станет основанием для разработки новой дополнительной терапии эпилепсии в комбинации с антиэpileptическими препаратами.

რეზიუმე

ანთება და ბავშვთა ასაკის ეპილეფსიები

ს.პახტადე, ნ.გელადე, ნ.ხაჭაპურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო

ეპილეფსია წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ნევროლოგიურ დაავადებას, რომელიც

აღნიშნება მსოფლიო მოსახლეობის 1%-ს. მისი ეტიოლოგია ჰეტეროგენურია და მოიცავს გენეტიკურ, სტრუქტურულ და მეტაბოლურ მიზეზებს, თუმცა ზოგ შემთხვევებში მისი პათოგენეზი უცნობია. უკანასკნელი 20 წლის მანძილზე აქტიურად მიმდინარეობს კვლევები ანთების, როგორც ეპილეფსიის შესაძლო მექანიზმის განხილვის შესახებ. ჩატარებული ექსპერიმენტული მოდელებით დამტკიცდა ანთების როლი ანგიოგენეზსა და ეპილეპტოგენეზში, თუმცა კლინიკურ ეპილეპტოლოგიაში ამ თვალსაზრისით კვლევები საკმაოდ მცირეა. პედიატრიული ეპილეფტოლოგიის განსაკუთრებით მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენს ეპილეფსიური ენცეფალოპათიები, რადგან ამ დროს განვითარებული გულყრები მნიშვნელოვან ნეგატიურ ზეგავლენას ახდენს ბავშვის არა მარტო მორტორულ, არამედ კოგნიტურ განვითარებაზეც. გარდა ამისა, ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების დროს აღმოცენებული გულყრების მართვა ძალზე ძნელია, რადგან ისინი ხასიათდება მაღალი რეზისტენტობით ანტიეპილეფსიური მკურნალობისადმი. შესაბამისად, ყველა ეტიოლოგიური ფაქტორი, რომელიც შესაძლოა მონაწილეობდეს ეპილეფსიური ენცეფალოპათიის განვითარებაში საჭიროებს მნიშვნელოვან შესწავლას. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პროინფლამატორული ციტოკინების შესწავლა სხვადასხვა სახის ეპილეფსიის დროს ბავშვებში.

შესწავლილია 0-დან 16 წლამდე ასაკის 56 ბავშვი: 20 - საკონტროლო ჯგუფიდან, 20 - წამალდაქვემდებარებული გულყრებით, ხოლო 16 - რეზისტენტული ეპილეფსიით. სისხლის შრატში განისაზღვრა შემდეგი პროინფლამატორული ციტოკინების კონცენტრაცია: VCAM-1, CCL2, CCL3, CCL11 და მათი კონცენტრაციის კავშირი გულყრების განმეორების სიხშირესთან. დადგინდა, რომ როგორც საკონტროლო, ისე საკვლევი ჯგუფის იმ პირებში, რომელთაც აღნიშნებოდათ წამალდაქვემდებარებული გულყრები, ყველა მათგანის კონცენტრაცია იყო ნორმის ფარგლებში, ხოლო CCL11 იყო ნორმული კონცენტრაციით საკონტროლო ჯგუფსა და წამალდაქვემდებარებულ პირებში, მისი კონცენტრაცია კი მნიშვნელოვნად იყო მომატებული ბავშვებში რეზისტენტული ეპილეფსიით. შესაბამისად, პროინფლამატორული ციტოკინები შესაძლოა განვიხილოთ, როგორც მნიშვნელოვანი ეტიოლოგიური ფაქტორი რეზისტენტული ეპილეფსიების, მათ შორის ეპილეფსიური ენცეფალოპათიების დროს. აღნიშნული შესაძლოა გახდეს ახალი, დამხმარე თერაპიული საშუალებების შექმნის საფუძველი ანტიეპილეფსიურ პრეპარატებთან ერთად.

DISTRIBUTION OF STEM CELLS IN DIFFERENT THYROID LESIONS IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE, MENOPAUSAL AND POST-MENOPAUSAL AGE

Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University

Several lines of evidence show that cancer stem cells (CMC) play the major role in the progression and therapy resistance in various tumor types [1]. CSCs are characterised with the similarity to normal stem cells, including their ability for self-renewal and differentiation, which gives rise to heterogeneous cancer cells [1]. There are many different markers which are associated with CSCs, including CD44, which represents one of the important markers of CSCs. CD44 is the glycoprotein which is encoded by CD44 gene [2]. CD44 is widely distributed in normal adult and foetal tissues. In normal tissues CD44 regulates the hyaluronic metabolism, wound healing and keratinocyte proliferation [2]. In vitro studies also have shown that CD44 causes the increase of metastatic potential of different cell lines. However, the role of CD44 in the development of metastases in human malignancies is still under investigation [2]. In addition, there is less known about the distribution of CD44 in different types of inflammatory, premalignant and malignant lesions, including the lesions of thyroid gland.

Thyroid carcinoma represents the fifth most frequent cancer in the world [3]. The frequency of thyroid cancer is higher in women between 20-55 years old. Several studies indicate that oestrogen might play an important role in the development of thyroid cancer [4], from which papillary thyroid carcinoma (PTC) represents the most frequent subtype [5]. Frequently,

PTC is found in association with Hashimoto's thyroiditis [6]. However, the causal link between Hashimoto's thyroiditis and PTC is not yet clear.

The aim of our study was to investigate the distribution of CSCs, marked by CD44 in different types of thyroid lesions, in different age groups, including reproductive, menopausal and post-menopausal women. In addition, we wanted to compare the expression of CD44 with other markers of malignancy, including proliferation marker – Ki67, apoptotic marker – Bcl2 and other markers such as CK19, CD56 and ER.

Material and methods. Study included 200 formalin-fixed and paraffin-embedded tissue material from the teaching, research and diagnostic laboratory of Tbilisi State Medical University. Study material was divided into following histopathological groups: normal thyroid gland (45 cases), Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) (n=34), Hashimoto's thyroiditis (50 cases), classic papillary carcinoma (n=42), and the co-occurrence of Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma (n=29). In addition, each group was divided into following three age groups: reproductive age (15-44 y), menopausal age (45-55 y) and post-menopausal age (>55 y) (according to WHO Women Health, Fact Sheet №334, Updated September 2013). The detailed distribution of patient numbers into each group is given in Table 1.

Table 1. Distribution of patients into groups

	Total n=200
Normal Thyroid Gland	
Reproductive Age	15
Menopause	15
Post-Menopause	15
NIFTP	
Reproductive Age	15
Menopause	11
Post-Menopause	8
Hashimoto's thyroiditis	
Reproductive Age	25
Menopause	15
Post-Menopause	10
PTC	
Reproductive Age	20
Menopause	14
Post-Menopause	8
Hashimoto's thyroiditis and PTC	
PTC component	
Reproductive Age	14
Menopause	9
Post-Menopause	6
Thyroiditis Component	
Reproductive Age	14
Menopause	9
Post-Menopause	6

Immunohistochemistry. 4 μ FFPE tissue sections were deparaffinized in xylene, rehydrated by using serial dilutions of ethanol (96%, 80%, 70%) and heat mediated antigen retrieval has been performed. Ready to use antibodies against the following antigens were used: Ki67, BCL2, CK19, CD56, ER, CD44. Staining and visualization has been performed using Bond polymer refine detection system. The number of positive cells were counted in 20HPF and the percentage of marker positive cells were estimated. Ki67 and Bcl2 labelling index was defined as the percentage of marker positive cells. In addition, Ki67 and Bcl2 labelling index $\leq 3\%$ was considered as low and $>3\%$ was considered as high. In cases of CK19, CD44 and CD56 the positivity in $\leq 10\%$ cells was considered as low expression and positivity in $>10\%$ of the cells was considered as high expression. ER expression was evaluated as following: $\leq 10\%$ of positive cells was considered as low expression, 11-50% of positive cells was considered as moderate expression and $>50\%$ positive cells was considered as high expression.

Comparisons between groups were made using Kruskal-Wallis test. The Kruskal-Wallis test is a nonparametric (distribution free) test, and is used when the assumptions of one-way ANOVA are not met. The Kruskal-Wallis test can be used for both continuous and ordinal-level dependent variables. Correlations were assessed using Spearman's rank correlation. The Spearman's rank correlation is also used when data is non-parametrically distributed. P values <0.05 were considered as significant. All statistical tests were performed using SPSS software V19.00.

Results and discussion. The study showed the following results: In normal thyroid gland the Ki67 labelling index was low ($\leq 3\%$) in all cases 15/15 (100%) cases in all age groups. In NIFTP 12/15 (80%) cases were characterised with low and 3/15 (20%) cases were characterised with high Ki67 labelling index in reproductive age. In menopause 9/11 (81.8%) cases were characterised with low and 2/11 (17.2%) cases were characterised with high Ki67 proliferation index and in post-menopause all 8/8 (100%) cases were characterised with low Ki67 labelling index. In Hashimoto's thyroiditis 7/25 (28%) cases were characterised with low and 18/25 (72%) cases were characterised with high Ki67 labelling index in reproductive age. In menopause 6/15 (40%) cases were characterised with low and 9/15 (60%) cases were characterised with high Ki67 labelling index. In post-menopause, 3/10 (30%) cases were characterised with low and 7/10 (70%) cases were characterised with high Ki67 labelling index. In cases of papillary thyroid carcinoma 8/20 (40%) cases were characterised with low and 12/20 (60%) cases were characterised with high Ki67 labelling index reproductive age. In menopause 6/14 (42.9%) cases were characterised with low and 8/14 (37.1%) cases were characterised with high Ki67 labelling index. In post-menopause 3/8 (37.5%) cases were characterised with low and 5/8 (62.5%) cases were characterised with high proliferation index. In Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases, 3/14 (21.4%) were characterised with low and 11/14 (78.6%) were characterised with high Ki67 labelling index in reproductive age. In menopause 2/9 (22.2%) cases

were characterised with low and 7/9 (78.8%) cases were characterised with high Ki67 labelling index and in post-menopause 2/6 (33.3%) cases were characterised with low and 4/6 (66.7%) cases were characterised with high Ki67 labelling index.

The Bcl2 labelling index was high in all cases of normal thyroid gland in all age groups. In NIFTP 5/15 (33.3%) cases were characterised with low ($\leq 3\%$) and 10/15 (66.7%) cases were characterised with high ($>3\%$) Bcl2 labelling index in reproductive age group. In menopause 4/11 (36.4%) cases were characterised with low and 7/11 (63.6%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index. In post-menopause all 1/8 (12.5%) case was characterised with low and 7/8 (87.5%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index. In Hashimoto's thyroiditis 19/25 (76%) cases were characterised with low and 6/25 (24%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index in reproductive age. In menopause 11/15 (73.3%) cases were characterised with low and 4/15 (26.7%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index and in post-menopause 5/10 (50%) cases were characterised with low and 5/10 (50%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index. In PTC 11/20 (55%) cases were characterised with low and 9/20 (45%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index in reproductive age. In menopause 7/14 (50%) cases were characterised with low and 7/14 (50%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index. In Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases, 12/14 (85.7%) cases were characterised with low and 2/14 (14.3%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index in reproductive age. In menopause 8/9 (88.9%) cases were characterised with low and 1/9 (11.1%) case were characterised with high Bcl2 labelling index. In post-menopause 6/8 (75%) cases were characterised with low and 2/8 (25%) cases were characterised with high Bcl2 labelling index (Table 2).

In all cases of normal thyroid gland CK19 expression was low ($\leq 10\%$) in all age groups. In NIFTP 10/15 (66.7%) cases were characterised with low CK19 expression and 5/15 (33.3%) cases were characterised with high CK19 expression in reproductive age. In menopause 8/11 (72.7%) cases were characterised with low and 3/11 (27.3%) cases were characterised with high CK19 expression. In post-menopause 5/8 (62.5%) cases were characterised with low and 3/8 (37.5%) cases were characterised with high CK19 expression. In Hashimoto's thyroiditis 19/25 (76%) cases were characterised with low and 6/25 (24%) cases were characterised with high CK19 expression in reproductive age. In menopause 11/15 (73.3%) cases were characterised with low and 4/15 (26.7%) cases were characterised with high CK19 expression. In post-menopause 7/10 (70%) cases were characterised with low and 3/10 (30%) cases were characterised with high CK19 expression. In PTC all cases were characterised with high expression of CK19 in all groups, as well as in Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases.

In all cases of normal thyroid gland CD56 expression was high ($>10\%$). In NIFTP 8/15 (53.3%) cases were characterised with the low expression of CD56 and 7/15 (46.7%) cases were characterised with high expression of CD56 in reproductive age. In menopause 6/11 (54.5%) cases were characterised with low expression of CD56 and 5/11 (45.5%) cases were characterised with high expression of CD56. In post-menopause 5/8 (62.5%) cases were characterised with low expression of CD56 and 3/8 (37.5%) cases were characterised with high expression of CD56. In Hashimoto's thyroiditis 5/25 (20%) cases were characterised with low and 20/25 (80%) cases were characterised with high CD56 expression in reproductive age. In menopause, 3/15 (20%) cases were characterised with low and 12/15 (80%) cases were characterised with high expression of CD56. In post-menopause 2/10 (20%) cases were characterised with low and 8/10

Table 2. The distribution of proliferation and apoptosis markers in study groups

	Total N	Ki67		Bcl2	
		Low ≤ 3	High >3	Low ≤ 3	High >3
Normal Thyroid Gland					
Reproductive Age	15	15	0	0	15
Menopause	15	15	0	0	15
Post-Menopause	15	15	0	0	15
NIFTP					
Reproductive Age	15	12	3	5	10
Menopause	11	9	2	4	7
Post-Menopause	8	8	0	1	7
Hashimoto's thyroiditis					
Reproductive Age	25	7	18	19	6
Menopause	15	6	9	11	4
Post-Menopause	10	3	7	5	5
PTC					
Reproductive Age	20	8	12	11	9
Menopause	14	6	8	7	7
Post-Menopause	8	3	5	6	2
Hashimoto's thyroiditis and PTC					
Reproductive Age	14	3	11	12	2
Menopause	9	2	7	8	1
Post-Menopause	6	2	4	5	1

Table 3. The distribution of CK19 and CD56 in study groups

	Total N	CK19		CD56	
		Low ≤ 10	High >10	Low ≤ 10	High >10
Normal Thyroid Gland					
Reproductive Age	15	15	0	0	15
Menopause	15	15	0	0	15
Post-Menopause	15	15	0	0	15
NIFTP					
Reproductive Age	15	10	5	8	7
Menopause	11	8	3	6	5
Post-Menopause	8	5	3	5	3
Hashimoto's thyroiditis					
Reproductive Age	25	19	6	5	20
Menopause	15	11	4	3	12
Post-Menopause	10	7	3	2	8
PTC					
Reproductive Age	20	0	20	20	0
Menopause	14	0	14	14	0
Post-Menopause	8	0	8	8	0
Hashimoto's thyroiditis and PTC					
Reproductive Age	14	0	14	14	0
Menopause	9	0	9	9	0
Post-Menopause	6	0	6	6	0

(80%) cases were characterised with high expression of CD56. In PTC all cases were negative for CD56 in all groups, as well as in Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases (Table 3).

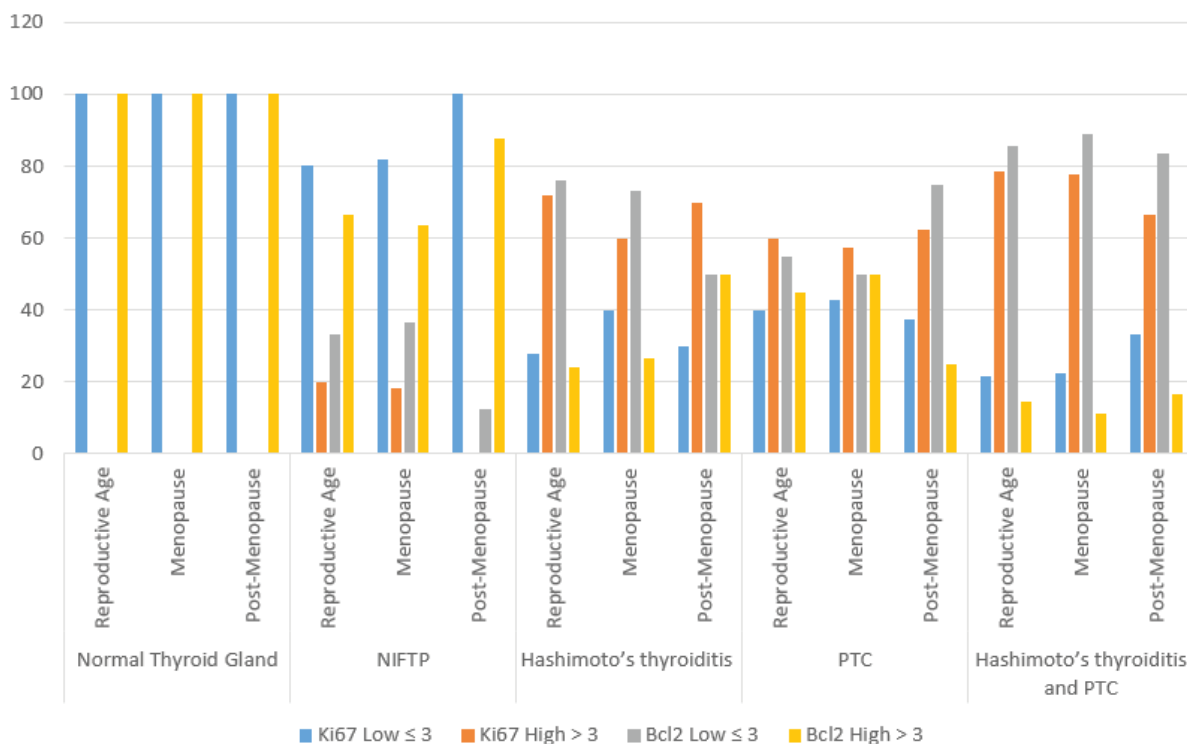
CD44 was characterised with low expression ($\leq 10\%$) in 8/15 (53.3%) cases and it was negative in 7/15 (46.7%) cases in reproductive age. In menopause, low expression of CD44 was detected in 6/15 (40%) cases and in post-menopause 4/15 (26.7%) cases. The rest of the cases were negative. In NIFTP, in reproductive age 6/15 (40%) cases showed low and 9/15 (60%) cases showed high CD44 expression. In menopause 4/15 (26.7%) cases showed low and 7/15 (46.7%) cases showed high expression, 3/15 (20%) cases were negative. In post-menopause 2/10 (20%) cases showed low expression and 8/10 (80%) cases were negative. In Hashimoto's thyroiditis in reproductive age 5/25 (20%) cases showed low and 6/25 (24%) cases showed high expression of CD44, 14/25 (56%) cases were negative. In menopause 2/15 (13.3%) cases showed low and 2/15 (13.3%) cases showed high expression, whilst 11/15 (73.3%) cases were negative for CD44. In post-menopause 2/10 (20%) cases showed low expression and 8/10 (80%) cases were negative for CD44. In PTC, in reproductive age 2/20 (10%) cases showed low expression and 14/20 (70%) cases showed high expression of CD44 whilst 4/20 (20%) cases were negative. In menopause 1/14 (7.14%) case showed low and 6/14 (42.9%) cases showed high expression of CD44, whilst 7/14 (50%) cases were negative. In post-menopause 1/8 (12.5%) case showed low and 4/8 (50%) cases showed high expression of CD44, whilst 3/8 (37.5%) cases were negative. In Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases, in reproductive age 2/14 (14.3%) cases showed low and 12/14 (85.7%) cases showed high expression of CD44. In menopause 1/9 (11.1%) case showed low and 8/9 (88.9%) cases showed high expression of CD44. In post-menopause 2/6 (33.3%)

cases showed low and 2/6 (33.3%) cases showed high expression of CD44, whilst 2/6 (33.3%) cases were negative.

In normal thyroid gland in reproductive age 10/15 (66.7%) cases showed low and 5/15 (33.3%) cases showed moderate ER expression. In menopause 12/15 (80%) case showed low and 3/15 (20%) cases showed moderate ER expression. In post-menopause 13/15 (86.6%) cases showed low and 2/15 (13.4%) cases showed moderate ER expression. In NIFTP, in reproductive age, 10/15 (66.7%) cases showed moderate and 5/15 (33.3%) cases showed high ER expression. In menopause 9/11 (81.8%) cases showed moderate and 2/11 (18.1%) cases showed high ER expression, in post-menopause 7/8 (87.5%) cases showed moderate and 1/8 (12.5%) cases showed high ER expression. In Hashimoto's thyroiditis, in reproductive age 11/25 (44%) cases showed low and 14/25 (56%) cases showed moderate ER expression. In menopause 9/15 (60%) cases showed low and 6/15 (40%) cases showed moderate ER expression. In post-menopause 7/10 (70%) cases showed low and 3/10 (30%) cases showed moderate ER expression. In PTC, in reproductive age 9/20 (45%) cases showed low, 5/20 (25%) cases showed moderate and 6/20 (35%) cases showed high ER expression. In menopause 7/14 (50%) cases showed low, 3/14 (21.4%) cases showed moderate and 4/14 (28.6%) cases showed high ER expression. In post-menopause 4/8 (50%) cases showed low, 2/8 (25%) cases showed moderate and 2/8 (25%) cases showed high ER expression. In Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases, in reproductive age 2/14 (14.3%) cases showed low, 7/14 (50%) cases showed moderate and 5/14 (35.7%) cases showed high ER expression. In menopause 4/9 (44.4%) cases showed low, 3/9 (33.3%) cases showed moderate and 2/9 (22.2%) cases showed high ER expression. In post-menopause 3/6 (50%) cases showed low, 2/6 (33.3%) cases showed moderate and 1/6 (16.7%) case showed high ER expression (Table 4).

Table 4. The distribution of stem cell marker CD44 and ER in study groups

Normal Thyroid Gland	Total N	CD44		ER		
		Low ≤ 10	High >10	Low ≤ 10	Medium 10-49	High >50
Reproductive Age	15	8	0	10	5	0
Menopause	15	6	0	12	3	0
Post-Menopause	15	4	0	13	2	0
NIFTP						
Reproductive Age	15	6	9	0	10	5
Menopause	11	4	7	0	9	2
Post-Menopause	8	3	5	0	7	1
Hashimoto's thyroiditis						
Reproductive Age	25	5	6	11	14	0
Menopause	15	2	2	9	6	0
Post-Menopause	10	2	0	7	3	0
PTC						
Reproductive Age	20	2	14	9	5	6
Menopause	14	1	6	7	3	4
Post-Menopause	8	1	4	4	2	2
Hashimoto's thyroiditis and PTC						
Reproductive Age	14	2	12	2	7	5
Menopause	9	1	8	4	3	2
Post-Menopause	6	2	2	3	2	1



Graph 1. The distribution of Proliferation and apoptosis markers in groups

The analysis of proliferation and apoptotic markers showed that normal thyroid gland is characterised with an extremely low proliferation activity, whilst apoptotic activity is mostly high. The highest proliferation activity is detected in PTC cases in reproductive age, whilst in the same group the apoptotic activity is low. Interestingly the proliferation index was higher in PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases, compared to PTC

only. The apoptotic index was also lower in PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases compared to only PTC.

The analysis of CK19 and CD56 showed that all PTC cases are characterised with the loss of CD56 in all age groups. With regards to CK19 the highest expression was seen in PTC in reproductive age. The loss of CD56 was also present in some thyroiditis component in cases with Hashimoto's thyroiditis and PTC.

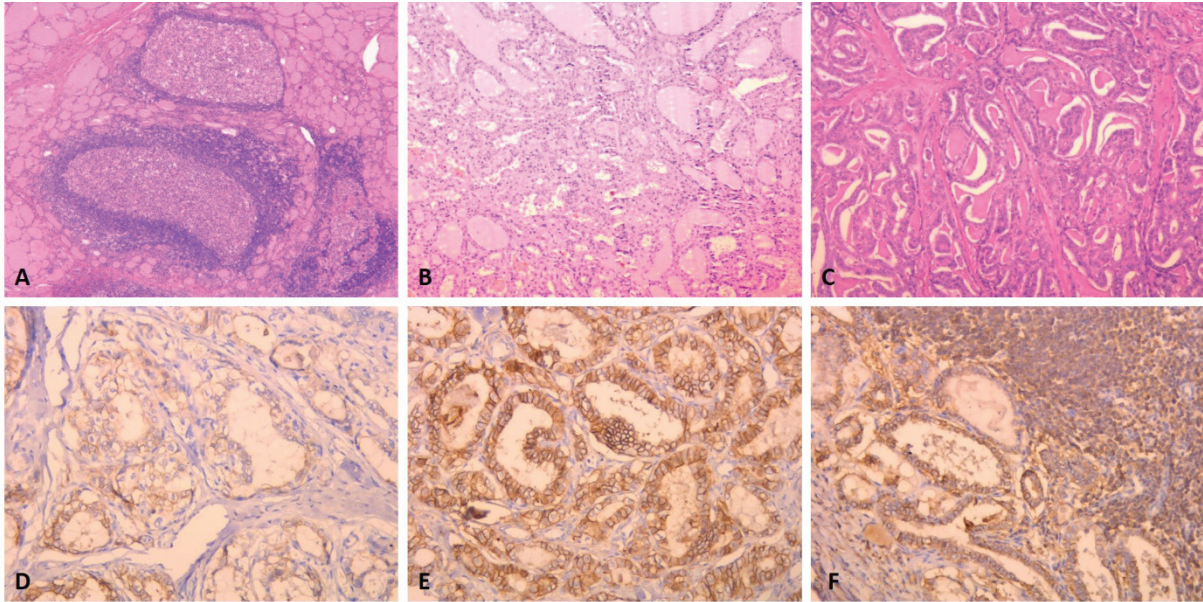
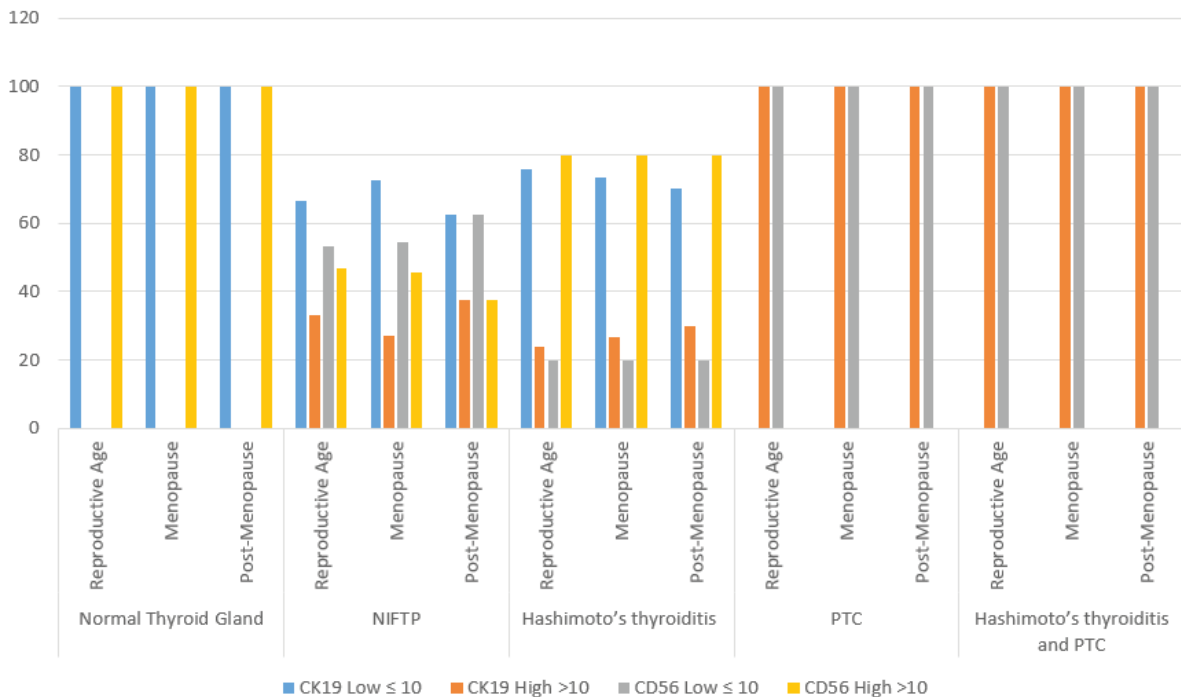


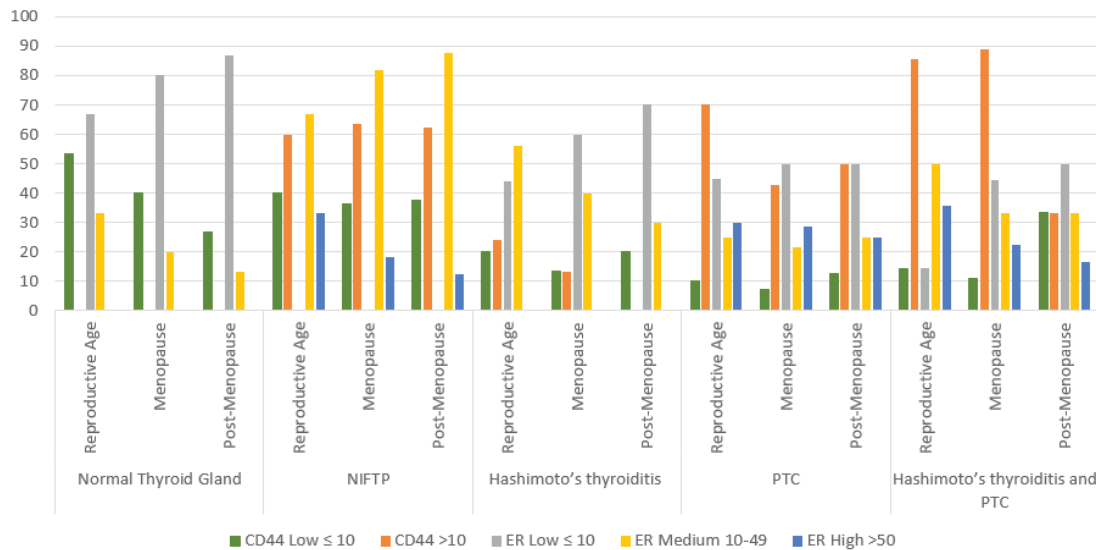
Fig. 1. A. Hashimoto's thyroiditis, B. NIFTP, C. Papillary thyroid cancer, H&E, x200; D. CD44 weak expression in PTC, E. CD44 strong expression in PTC and F. CD44 Strong expression in PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases, IHC, x200



Graph 2. The distribution of CK19 and CD56 in study groups

The analysis of stem cell marker CD44 in groups showed that the highest expression of CD44 is present in PTC in reproductive age. CD44 expression is also relatively higher in PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases, compared to only PTC cases in reproductive age. The lowest expression of

CD44 is seen in patients with post-menopause in the same groups. The analysis of ER expression, also showed that the highest expression of ER is present in PTC cases, in reproductive age and in Hashimoto's thyroiditis and PTC co-occurred cases.



Graph 3. The distribution of CD44 and ER in study groups

The correlation analysis indicated that CD44 expression positively correlates with the expression of ER in all groups ($r=0.37$, $p<0.05$). In addition, the expression of CD44 is positively associated with the Ki67 labelling index ($r=0.033$, $p<0.05$) and negatively associated with the apoptotic index, measured as Bcl2 expression ($r=-0.025$, $p<0.05$).

The analysis of marker expression in different age groups indicated that the expression of CK19 and CD56 does not differ significantly in reproductive, menopausal and post-menopausal age patients. However, the expression of Ki67 is significantly higher in reproductive age patients, compared to menopausal and post-menopausal patients in all groups. Whilst Bcl2 is significantly lower in reproductive age patients, compared to menopausal and post-menopausal patients in all groups. CD44 is also significantly higher in patients in reproductive age in all study groups, compared to patients with menopausal and post-menopausal age. ER expression is significantly higher in reproductive age in all groups as well.

Kiziridou and colleagues investigated the expression of the CD44 in different types of thyroid lesions by immunohistochemistry[7]. The results of their study showed the increased expression of CD44 in papillary thyroid carcinoma, similar to our study results. In addition, Kim et al., also demonstrated the increased expression of CD44 in thyroid papillary carcinoma[8]. However, with the difference from our study they did not find a significant correlation between CD44 and Ki67, which might be explained by the difference in study cohorts. To the best of our knowledge, we are first who studied the stem cell marker expression in PTC and in PTC/Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases. The results of our study indicates that the expression of CD44 is markedly higher in PTC/Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases, compared to cases with PTC only. Previous analysis from Tang et al., indicated that Ki67 represents an important marker which can distinguish malignant from benign thyroid lesions[9]. Indeed, in our study we have also found a significant upregulation of Ki67 in PTC cases and especially in cases with PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurrence.

Conclusions. The results of our study indicates that CD44 stem cell marker, as well as proliferation marker Ki67 is significantly upregulated in PTC cases in all age groups. However, the expression of CD44 and Ki67 is significantly higher in reproductive age patients, compared to patients in menopause and

post-menopause. In addition, the expression of CD44 and Ki67 is significantly higher in PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases, compared to cases with PTC only.

REFERENCES

1. Ayob A.Z., Ramasamy T.S. Cancer stem cells as key drivers of tumour progression. // J. Biomed. Sci. 2018; 25(1): 20.
2. Senbanjo L.T., Chellaiah M.A. CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells. // Front. cell Dev. Biol. 2017; 5; 18.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA. // Cancer J. Clin. 2019; 69(1): 7–34.
4. Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. // Endocr. Relat. Cancer 2014; 21(5): T273–T283.
5. Gilmartin A., Ryan M. Incidence of Thyroid Cancer among Patients with Thyroid Nodules. Ir. Med. J. 2018; 111(8): 802.
6. Graceffa G. et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients. // BMC Endocr. Disord. 2019; 19(1): 26.
7. Kiziridou A., Pantidou A., Destouni C., Toliou T. Immunohistochemical expression of CD44 in thyroid gland lesions. // Arch. Oncol. 2003; 11(1): 5–8.
8. Jung Y. Kim, J. Yoo, and H. Cho. Preferential Expression of CD44 in Thyroid Papillary Carcinoma. // J Pathol Transl Med. 2001; 35(4): 314–318.
9. Tang J., Gui C., Qiu S., Wang M. The clinicopathological significance of Ki67 in papillary thyroid carcinoma: a suitable indicator? // World J. Surg. Oncol. 2018; 16(1): 100.

SUMMARY

DISTRIBUTION OF STEM CELLS IN DIFFERENT THYROID LESIONS IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE, MENOPAUSAL AND POST-MENOPAUSAL AGE

Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University

Different studies indicate that cancer stem cells (CSCs) play an important role in the progression and therapy resistance in

different cancer types. The aim of our study was to analyse the distribution of CSCs in different thyroid lesions, in reproductive, menopausal and post-menopausal women. Study included altogether 200 formalin-fixed and paraffin-embedded tissue material, with the diagnosis of NIFTP, Hashimoto's thyroiditis, papillary thyroid carcinoma (PTC) and PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases. Normal thyroid gland was used as a control tissue. Stem cell marker – CD44, as well as other markers including Ki67, BCL2, CK19, CD56, ER were investigated with standard immunohistochemical procedure.

The results of our study indicated that CD44 stem cell marker, as well as proliferation marker Ki67 is significantly upregulated in PTC cases in all age groups. However, the expression of CD44 and Ki67 is significantly higher in reproductive age patients, compared to patients in menopause and post-menopause. In addition, the expression of CD44 and Ki67 is significantly higher in PTC and Hashimoto's thyroiditis co-occurred cases, compared to cases with PTC only.

Keywords: thyroid lesions, cancer stem cells, expression of CD44 and Ki67, CD44 stem cell marker, proliferation marker Ki67, papillary thyroid carcinoma.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО, МЕНО- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Музашвили Т.З., Гачечиладзе М.Д., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Ранее проведенными исследованиями показано, что опухольевые стволовые клетки играют значимую роль в прогрессии опухолей и в их резистентности к лечению.

Целью исследования явилось изучение особенностей распределения стволовых клеток при различных патологиях щитовидной железы у женщин репродуктивного, мено- и постменопаузального возраста.

Исследование включало 200 фиксированных в формалине и залитых в парафиновые блоки тканевых образцов со следующими гистопатологическими диагнозами: фолликулярная тиреоидная неоплазия с ядерными признаками, напоминающими папиллярную карциному, тиреоидит Хашимото, папиллярная карцинома, папиллярная карцинома в сочетании с тиреоидитом Хашимото. В качестве контрольной группы использованы образцы нормальной щитовидной железы. Стандартным иммуногистохимическим методом изучен маркер стволовых клеток CD44, а также молекулярные маркеры Ki67, BCL2, CK19, CD56 и ER.

Результаты исследования показали, что экспрессия маркеров CD44 и Ki67 значительно увеличивается в случаях карцином, это увеличение значительно выше при папиллярных карциномах в сочетании с тиреоидитом Хашимото. Экспрессия этих маркеров выше в репродуктивном возрасте в сравнении с мено- и постменопаузальным возрастом. Полученные результаты могут быть использованы в клиническом менеджменте женщин с данными патологиями с учетом их возраста.

რეზიუმე

დეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებანი ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა პათოლოგიებში რეპროდუქციული, მენოპაუზური და პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში

თ.მუშაშვილი, მ.გაჩეჩილაძე, გ.ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

სხვადასხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ სიმსივნის დეროვანი უჯრედები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ავთვისებიანი სიმსივნეების პროგრესიასა და მეურნეობისადმი რეზისტენტობაში.

კვლევის მიზანს შეადგენდა დეროვანი უჯრედების განაწილების თავისებურებების შესწავლა ფარისებრი ჯირკვლის სხვადასხვა ტიპის დაზიანებებში, რეპროდუქციული, მენოპაუზური და პოსტმენოპაუზური ასაკის ქალებში.

საკვლევი ჯგუფი მოიცავდა 200 ფორმალინში დაფიქსირებულ და პარაფინში ჩაყალიბებულ ქსოვილოვან ბლოკს, შემდეგი ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზებით: ფოლიკულური თირეოიდული ნეოპლაზია პაპილური კარცინომის მსგავსი ბირთვული მახასიათებლებით, პაპილური კარცინომის და პაპილური კარცინომის თანაარსებული შემთხვევები. საკონტროლო ჯგუფად აღებული იყო ფარისებრი ჯირკვლის ნორმალური ქსოვილი. სტანდარტული იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით გამოვლენილია დეროვანი უჯრედების მარკერები - CD44, ასევე Ki67, BCL2, CK19, CD56 და ER.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ CD44-ის და Ki67-ის ექსპრესია მნიშვნელოვნად არის მომატებული კარცინომის შემთხვევებში. ამასთან იგი მაცილებით უფრო მაღალია პაპილური კარცინომის და პაპილური კარცინომის თანაარსებობისას. გარდა ამისა, აღნიშნული მარკერების ექსპრესია მაღალია რეპროდუქციულ ასაკში მენოპაუზურ და პოსტმენოპაუზურ ასაკთან შედარებით. ჩატარებული კვლევის შედეგები შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას აღნიშნული პათოლოგიებით ქალების კლინიკურ მენეჯმენტში მათი ასაკის გათვალისწინებით.

NORMALIZING EFFECT OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION ON BLOOD QUANTITATIVE INDICES IN DEPRESSED RATS ON THE BACKGROUND OF OXYTOCIN

¹Bukia N., ¹Butskhrikidze M., ¹Machavariani L., ²Svanidze M., ³Jojua N.

¹LEPL Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; ²Iv. Javakhishvili Tbilisi State University; ³European University, Tbilisi, Georgia

Depression is a common illness that severely limits psychosocial functioning and diminishes the quality of life. In 2008, WHO ranked major depression as the third cause of burden of disease worldwide and projected that the disease will rank first by 2030. Depression is linked to systemic inflammation. There is an association between hematological inflammatory markers and depression symptoms [12].

Oxytocin (OXT) is a nanopptide hormone, synthesized in magnocellular and parvocellular neurons of the paraventricular nucleus (PVN) and supraoptic nucleus (SON) of the hypothalamus. OXT causes uterine contractions during labor and milk ejection during lactation in mammals. The hormone is transported to various areas of the brain in addition to the pituitary [4]. The OXT receptor, a member of the G protein-coupled receptor family, is expressed widely in the central nervous system (CNS), especially in the ventromedial nucleus of the hypothalamus, the central nucleus of the amygdala, the head of the caudate-putamen and the hippocampus [4]. Therefore, OXT acts as a neurotransmitter/neuromodulator to regulate a range of CNS functions in males and females, including emotional, parental, affiliative, and sexual behaviors, as well as spatial and social memories, such as mother-infant bonding [3,4,8-11,14]. Oxytocin mediates an antidepressant-like effect in male mice, which disappears in OTR knockout (KO) mice [5,6]. The administration of intranasal OXT in clinical populations seemed to improve aspects of social cognition, including emotion recognition, and mood [2,3,8].

Oxytocin reduces the activity of brain regions that produce anxiety and might involve in the rehabilitation of depressive-like behavior. The effect of OT on anxiety might be mediated by the de-activation of the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis. Depressed patients consistently exhibit hyperactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. HPA axis activity is regulated by the secretion of the corticotropic hormone-releasing factor (CRF), vasopressin (AVP) and oxytocin (OXY) from the hypothalamus, which finally stimulates the secretion of the glucocorticoids from the adrenal cortex. Glucocorticoids interact with their receptors (GRs) in multiple target tissues including the HPA axis by feedback inhibition [7,15]. The activity of HPA also can be inhibited by OXY which affects GRs. In depression-like conditions, OXY neurons elevate release of this hormone within the hypothalamus and the amygdala and have a suppressive effect on GR expression in the hippocampus.

The electro-magnetic stimulation (EMS) is a noninvasive treatment method, which is used as a complementary to the drug for the treatment of different neurodegenerative diseases. Repetitive electromagnetic stimulation (EMS), is used in the treatment of moderate depression [1].

The goal of this investigation was to study the quantitative characteristics of blood cells after premedication of oxytocin in depressed rats on the background of EMS.

Material and methods. The experiments were conducted on mongrel, albino male rats, weighing 150-200 g (n=14). Proceeding from the goals set, the experimental group (clomipramine-induced depressed rats) and the control group of rats were in-

cluded in the experiments. The experimental group was divided into subgroups. Some rats from the subgroup were given EMS, OXY (4 µg/ per animal for 10 days), or EMS and OXY simultaneously. The Control group of rats received the same amount of saline.

Electro-Magnetic stimulation - The parameters of EMS (stimulus frequency, number, and duration of stimuli,) which partially or fully inhibited behavior manifestation of depression, were established during pilot experiments. For repetitive EMS the following parameters: 10000 -15000 Hz frequency, 1,5 m/Tesla, for 15 min, during 10 consecutive days were used.

For hematological analysis of blood HumaCount 30 TS was used. This analyzer allows us to quantify the number of red blood cells, leukocytes (agranulocytes and granulocytes), platelets, hemoglobin, the hematocrit in 1 ml blood of rats. Determination of these parameters is very important because EMS affected the whole body, including the bone marrow, which is the main place of blood cell genesis. The trunk blood was collected from each rat. The hematological analysis was performed 2 weeks later after OXY injection and EMS.

The obtained results were processed using an adequate statistical program. Data reliability was assessed using parametric and non-parametric techniques, with the use of one- and two-way layout of factorial analysis.

Results and discussion. *Impact of EMS and OXY on the Red blood cells count in depressed rats*

Depression caused decreasing number of red blood cells (RBC), increasing of Mean corpuscular volume (MCV) and Red Cell Distribution Width (RDW) compared to the control group of rats. EMS, as well as oxytocin injection, caused an increase in RBC content. MCV and RDW returned to normal limits. Against the background of simultaneous exposure of oxytocin and EMS, the rates returned to data obtained in intact rats. On the background of oxytocin injection, the amount of hemoglobin was increased also. Additional EMS did not change these data significantly, but in this case, obtained results did not differ from the results of control, non-depressed rats.

The chronic increases of the RDW (%) content during a long time, develop anemia, and leads to deterioration of the functional state of the organism. Since depression causes abrupt changes in RDW (%), we think that one of the markers of depression can be used to determine RDW (%) in the blood. In our opinion, this should be related to nutritional deficiency, which leads to a decrease in iron and vitamin B12 in the body. At this time, due to the violation of erythropoiesis, not enough erythrocytes are produced, and the already existing RBCs increase in size. As a result, RBC sizes become highly variable (Fig.1 a, b, c, d, e).

Since depression is associated with anemia, it is possible to assume that the symptoms of depression can be reduced by modulating the blood system. Thus, in the treatment of depression, it would be appropriate to use medications that activate erythropoiesis. Iron therapy, as well as vitamin B12 therapy, can be considered here.

The weight of clomipramine induced depressed rats was significantly lower than the weight of non-depressed rats (Fig. 2).

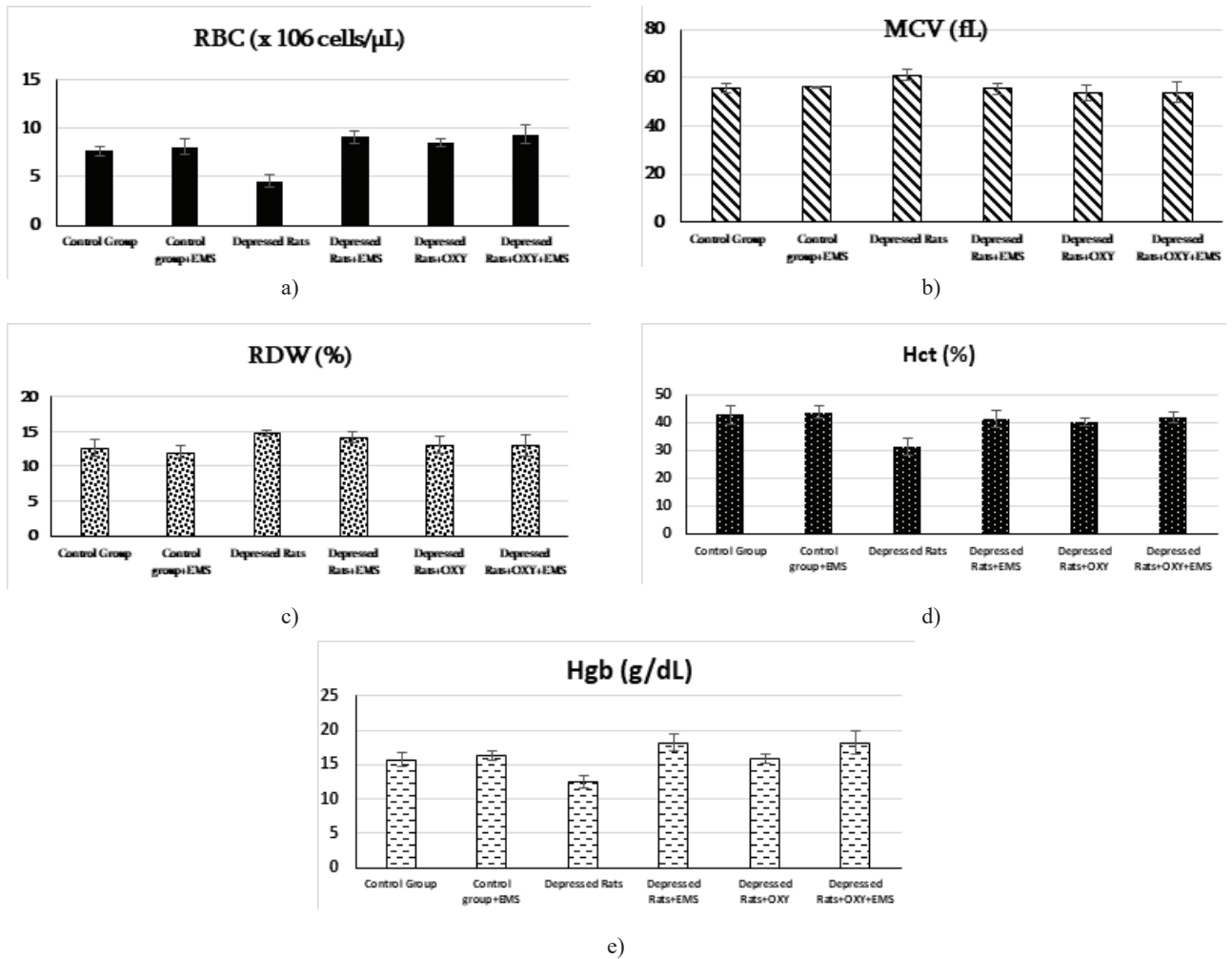


Fig. 1 (a.b.c.d.e) - The effects of EMS and OXY on the RBC (x 10⁶ cells/ μ L), MCV (fL), RDW (%), Hct (%), Hgb (g/dL) in various experiment conditions

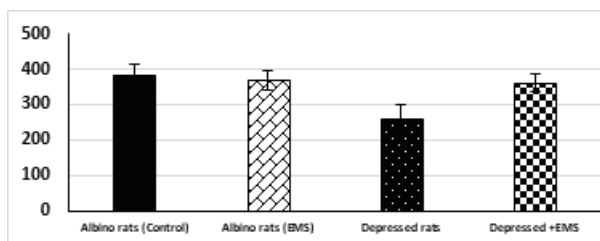


Fig. 2. Body weight (g) in experimental (depressed) and control group of rats after EMS

Impact of EMS and OXY White blood cell count in depressed rats. Increased white blood cell (WBC) count and red cell distribution width (RDW) is associated with negative clinical outcomes in a wide variety of pathological conditions. WBC is a non-specific inflammatory marker and RDW is also strongly related to other inflammatory markers.

Increased level of WBC in depressed rats was decreased after oxytocin injection and EMS. Despite the growth of white blood cells, depression decreased lymphocyte content. Injected oxytocin did not change the content of lymphocytes, but in light of the 10-day of EMS, the content of lymphocytes ($P \leq 0.05$) increased. It is possible to think that the decrease in lymphocytes in depressed rats

may explain the immunological dysfunction characteristic of a depressive condition, which can be corrected by EMS.

Depression increases the levels of cytokines (particularly interleukin-1) in the blood, which activate the hypothalamic-pituitary axis and by activation of glucocorticoid receptors, lead to the development of depressive behavior [2]. Therefore, depression of cytokines or glucocorticoid receptors might lead to a reduction of depressive-like behavioral manifestations. On the other hand, an increased level of cytokines causes effects on the hippocampus, hypothalamus, and brain stem. In particular, the working memory gets worse as a result of the inhibition of hippocampal long-term potentiation, which is the basis for memory consolidation. Eventually, the cognitive function deteriorates.

The number of granulocytes did not change in depressed rats. This parameter does not change as a result of exposure to oxytocin and EMS.

Impact of EMS and OXY on Platelets (PLt) count in depressed rats. In depressed rats the amount of PLt and PDW were decreased, MPV was increased. Thrombocytopenia can be associated with leukocytosis, as well as with a weakened immune system. On the background of oxytocin injection, there was a tendency to an increase in platelet number, although the results were not statistically significant. The platelet count returned to the normal level after Additional EMS in rats with oxytocin premedication.

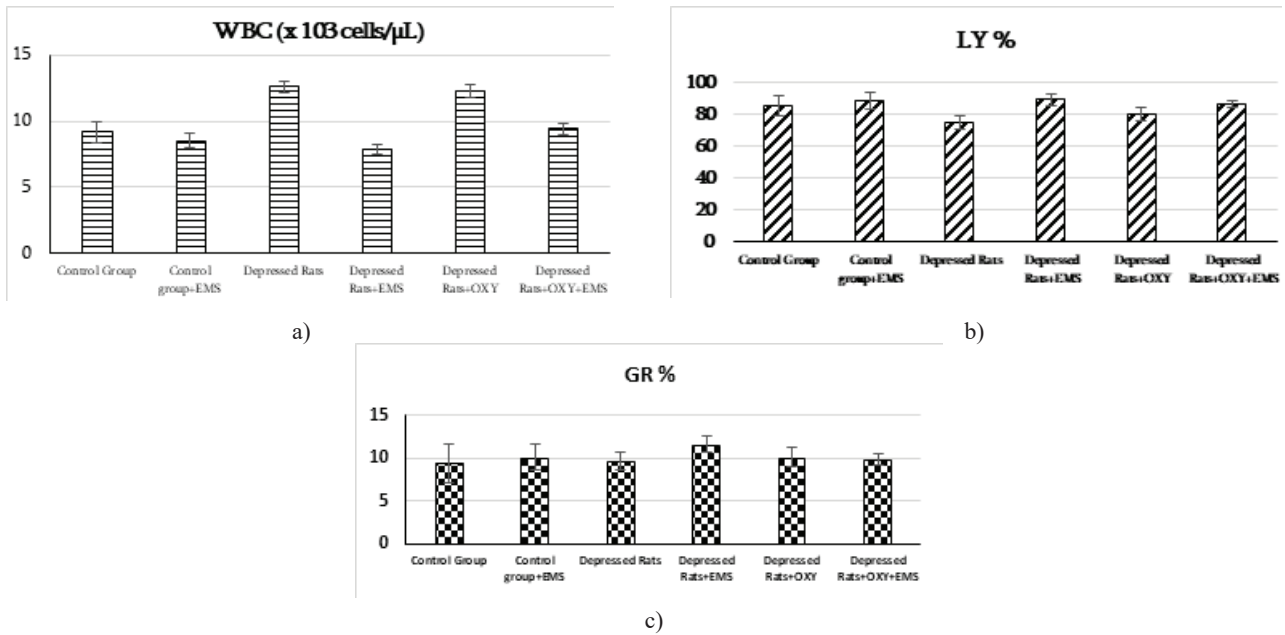


Fig. 3 (a, b, c). The effects of EMS and OXY on the WBC (x 10³ cells/ μ L), LY %, GR % in various experiment conditions

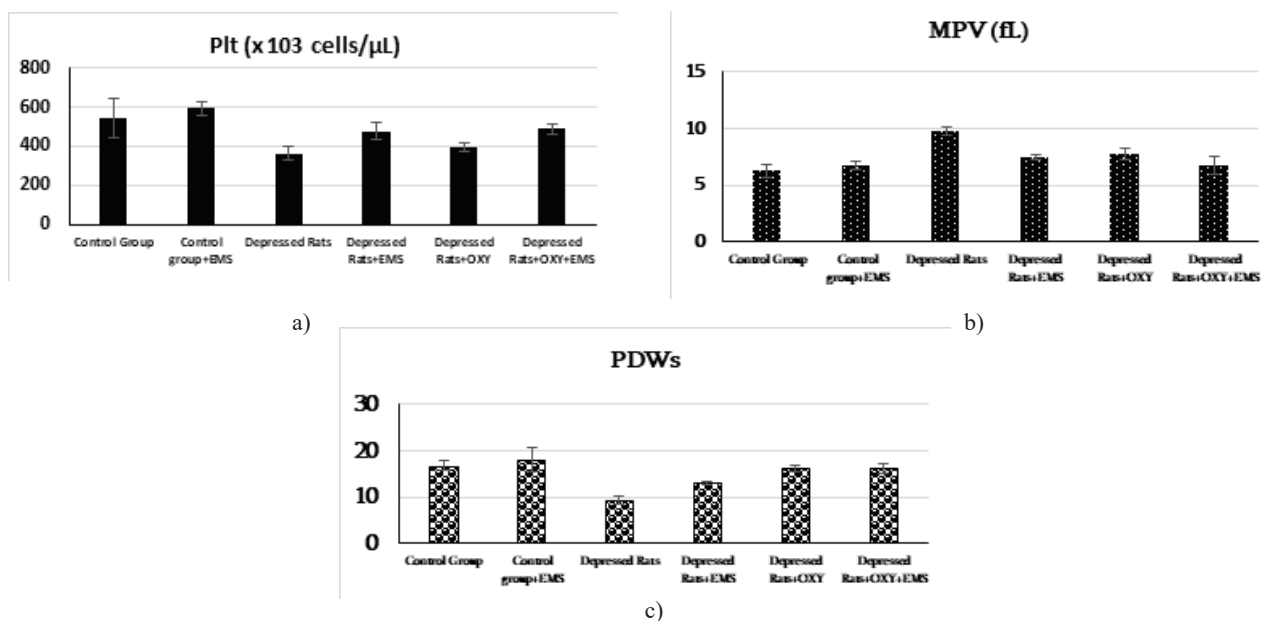


Fig. 4 (a, b, c). The effects of EMS and OXY on the Plt (x 10³ cells/ μ L), MPV (fL), PDWs in various experiment conditions

MPV is a key characteristic of platelet size and is a potential marker of platelet reactivity. Variation in platelet size is indicative of a change in platelet function. Therefore, platelet parameters are markers that are thought to be changed in response to systemic inflammation, internal bleeding, bone marrow pathology or different neurological diseases [12]. Under the influence of oxytocin and EMS, the mean platelet volume MPV (fL) was normalized.

The PDW -indicator of volume variability in platelets size. It changes with platelet activation and reflects the heterogeneity in platelet morphology. The decreased level of PDW was increased to a normal level after OXY and EMS. It was suggested that EMS effects thrombopoietic agents which induce the growth and maturation of megakaryocytes.

Therefore, Oxytocin injection did not effect on PLt amount but normalized amount of PDW and MCV. Additional EMS nor-

malized all three parameters.

This study demonstrate that PLT counts and PLT parameters can probably be used as adjunct to clinical evaluation of depression. Oxytocin, as well as EMS, stabilized the blood cells quantitative characteristics. The data obtained from the blood tests might be used as a marker for determination the degree of depression and the general condition of the body. The analysis of these data is of great importance for medical practice.

Conclusion. In clomipramine-induced depressed rats, the oxytocin alone, or together with EMS can restore the blood cell imbalance. Oxytocin with simultaneous action of EMS have antidepressant effects, which would strengthen the notion of its therapeutic potential treatment strategy for depression.

The research was supported by the Shota Rustaveli National Foundation FR 17_333.

REFERENCES

1. Bergmann T.O., Karabanov A., Hartwigsen G., Thielscher A., Siebner H.R. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives. // *Neuroimage*. 2016, 140, 4–19.
2. De Cagna F., Fusar-Poli L., Damiani S, Rocchetti M., Giovanna G., Mori A., Politi P, Brondino N. The Role of Intranasal Oxytocin in Anxiety and Depressive Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials // *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2019;17(1):1-11.
3. Fang A, Treadway MT, Hofmann SG. Working hard for oneself or others: Effects of oxytocin on reward motivation in social anxiety disorder. // *Biol Psychol* 2017;127:157-162.
4. Feeser M, Fan Y, Weigand A, Hahn A, Gärtner M, Böker H, et al. Oxytocin improves mentalizing-pronounced effects for individuals with attenuated ability to empathize. // *Psychoneuroendocrinology* 2015; 53:223-232.
5. Katoh A, Fujihara H, Ohbuchi T, Onaka T, Hashimoto T, Kawata M et al. Highly visible expression of an oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the hypothalamus and posterior pituitary of transgenic rats. // *Endocrinology* 2011; 152:2768–2774.
6. Kroll-Desrosiers AR, Nephew BC, Babb JA, Guilarte-Walker Y, Moore Simas TA, Deligiannidis KM. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. // *Depress Anxiety* 2017; 34:137-146.
7. Martins, C.S.; Elias, D.; Colli, L.M.; Couri, C.E.; Souza, M.C.; Moreira, A.C.; Foss, M.C.; Elias, L.L.; de Castro, M. HPA axis dysregulation, NR3C1 polymorphisms and glucocorticoid receptor isoforms imbalance in metabolic syndrome. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017, 33.
8. Matsushita H, Tomizawa K, Okimoto N, Nishiki T, Ohmori I, Matsui H Oxytocin mediates the antidepressant effects of mating behavior in male mice. // *Neurosci Res* 2010; 68:151–153.
9. Neumann ID, Slattery DA. Oxytocin in general anxiety and social fear: a translational approach. // *Biol psychiatry* 2016;79: 213-221.
10. Rocchetti M, Radua J, Paloyelis Y, Xenaki LA, Frascarelli M, Caverzasi E, et al. Neurofunctional maps of the ‘maternal brain’ and the effects of oxytocin: a multimodal voxel-based meta-analysis. // *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68:733-751.
11. Rutigliano G, Rocchetti M, Paloyelis Y, Gilleen J, Sardella A, Cappucciati M, et al. Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. // *Psychiatry Res* 2016; 241:207-220.
12. Shafiee M., Maryam Tayefi M., Seyed Mahdi Hassanian, Zahra Ghaneifar, Mohammad Reza Parizadeh, Amir Avan, Farzad Rahmani, Zahra Khorasanchi, and all. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. // *Psychoneuroendocrinology* 2017; 84:101-108.
13. Stasi R., Bosworth J., Rhodes E., Willis F., Gordon-Smith E. Thrombopoietic agents. // *Blood Rev.* 2010;24(4-5):179-90.
14. Tomizawa K, Iga N, Moriwaki A, Matsushita M, Li ST et al. Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade. // *Nat Neurosci* 2003; 6:384–390.
15. Wulsin, A.C.; Herman, J.P.; Solomon, M.B. Mifepristone decreases depression-like behavior and modulates neuroendocrine and central hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsiveness to stress. // *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35, 1100–1112.

SUMMARY

NORMALIZING EFFECT OF ELECTROMAGNETIC STIMULATION ON BLOOD QUANTITATIVE INDICES IN DEPRESSED RATS ON THE BACKGROUND OF OXYTOCIN

¹Bukia N., ¹Butskhrikidze M., ¹Machavariani L., ²Svanidze M., ³Jojua N.

¹LEPL Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi; ²Iv. Javakishvili Tbilisi State University; ³European University, Tbilisi, Georgia

Depression is linked to systemic inflammation. There is an association between blood cell count and/or hematological inflammatory markers with depression symptoms. Oxytocin reduces the activity of brain regions that produce anxiety and might involve in the rehabilitation of depressive-like behavior. Repetitive EMS is used in the treatment of moderate depression. So, the goal of this investigation was to study the quantitative characteristics of blood cells after EMS on the background of oxytocin premedication of in depressed rats.

In the implementation of the project the depressed rats (250-450 g) were used (n=20). For each task two groups of the animal were conducted: experimental group (with EMS) and control group (without EMS). For repetitive (10-days) EMF exposure, the following parameters were used: 10000 -15000 Hz frequency, 1,5 m/Tesla, for 15 min. An animal model of depression was received by subcutaneous injection of Clomipramine from 8 to 21 days of neonatal development. The blood counts were performed 2 months later after clomipramine injection using blood HumaCount 30 TS. This analyzer allows quantifying the number of red blood cells, white blood cells (agranulocytes and granulocytes), platelets, hemoglobin, the hematocrit in 1 ml blood of rats. The hematological analysis was performed 2 weeks later after oxytocin (4 mcg/per animal during 10 days) injection and EMS. The obtained results were processed using an adequate statistical program. In clomipramine –induced depressed rats, EMS independently or with simultaneous injection of Oxytocin caused normalization of blood cells count (Red blood cells, white blood cells and Platelets). More important was the simultaneous impact of EMS and oxytocin.

In depressed rats, the oxytocin alone, or together with EMS can restore the blood cell imbalance.

Keywords: electric-magnetic stimulation, Oxytocin, depression.

РЕЗЮМЕ

ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ДЕПРЕССИВНЫХ КРЫС НА ФОНЕ ОКСИТОЦИНА

¹Букия Н.Г., ¹Буцхрикидзе М.П., ¹Мачавариани Л.И., ²Сванидзе М.Дж., ³Джоджуа Н.В.

¹LEPL Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; ³Европейский университет, Тбилиси, Грузия

Депрессия связана с системным воспалением. Существует связь между количеством клеток крови и/или гемато-

логическим маркером воспаления с симптомами депрессии. Окситоцин снижает активность областей мозга, вызывающих беспокойство, и может участвовать в реабилитации депрессивно-подобного поведения. Повторяющаяся электромагнитная стимуляция (ЭМС) используется при лечении умеренной депрессии. Целью настоящего исследования явилось изучение количественных характеристик клеток крови после электромагнитной стимуляции на фоне премедикации окситоцином у депрессивных крыс.

Опыты проводились на депрессивных и интактных крысах ($n=14$) массой 150-200 г. Обе группы подразделены на две подгруппы: экспериментальная (с ЭМС) и контрольная группа (без ЭМС). ЭМС проводили 10 дней (частота 10000-15000 Гц, 1,5 м/тесла, в течение 15 мин). Животную модель депрессии получали путем подкожной инъекции кломипрамина с 8 до 21 дня неонатального развития. Ана-

лиз крови выполнен с использованием прибора HumaCount 30 TS. Этот анализатор позволяет определить количество эритроцитов, лейкоцитов (агранулоцитов и гранулоцитов), тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита в 1 мл крови крыс. Гематологический анализ проводили спустя 2 недели после инъекции окситоцина (4 мкг/животное в течение 10 дней) и ЭМС. Полученные результаты обрабатывались с помощью статистической программы (ANOVA).

У крыс с депрессией, вызванной кломипрамином, ЭМС самостоятельно или с одновременным введением окситоцина вызвала нормализацию количества клеток крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты). Более эффективным было одновременное воздействие ЭМС и окситоцина.

Таким образом, результаты проведенных исследований выявили, что у депрессивных крыс ЭМС и окситоцин может восстановить дисбаланс клеток крови.

რეზიუმე

ოქსიტოცინის ფონზე ელექტრომაგნიტური სტიმულაცია ხელს უწყობს დეპრესიულ ვირთაგვებში სისხლის რაოდენობრივი პარამეტრების ნორმალიზებას

¹ნ.ბუკია, ¹მ.ბუცხრიკიძე, ¹ლ.მაჭავარიანი, ²მ.სვანიძე, ³ნ.ჯოჯუა

¹ივ. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი;

²ივ. ჯავახიშვილის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ³ვეროპული უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

დეპრესია ასოცირდება სისტემურ ანთეზთან. არსებობს ასოციაცია, ერთის მხრივ, სისხლის უჯრედების რაოდენობას და/ან ანთეზის პეპტოლოგიურ მარკერებსა და, მეორეს მხრივ, დეპრესიის სიმპტომებს შორის. ოქსიტოცინი ამცირებს განგაშის რეაქციაში ჩართული თავის ტვინის უბნების აქტივობას და, ამდენად, შესაძლოა ჩაერთოს დეპრესიისთვის დამახასიათებელი ქცევის რეგულირებაში. განმეორებითი ელექტრომაგნიტური სტიმულაცია (EMS) გამოიყენება ზომიერი დეპრესიის სამკურნალოდ.

კვლევის მიზანს წარმოადგენს სისხლის უჯრედების რაოდენობრივი მახასიათებლების შესწავლა ელექტრომაგნიტური სტიმულაციის, ოქსიტოცინის და ასევე, ოქსიტოცინისა და ელექტრომაგნიტური სტიმულაციის ერთდროული ზემოქმედების ფონზე დეპრესირებულ და ინტაქტურ ვირთაგვებში.

პროექტის განხორციელებისას გამოყენებული იყო დეპრესირებული და ინტაქტური ვირთაგვები 150-200 გ ($n=14$). ორივე ჯგუფის ვირთაგვებში შეიქმნა ქვეჯგუფები: ექსპერიმენტული (EMS-ით) და საკონტროლო ჯგუფი (EMS-ს გარეშე). დეპრესიის ცხოველური მოდელის მისაღებად ნეონატალური განვითარების მე-8 დღიდან 21 დღემდე ვირ-

თაგვებისთვის შეყავდათ კლომიპრამინის კანქვეშა ინიექცია. EMS ტარდებოდა 10-დღის განმავლობაში (სისხირე 10000-15000 ჰც, 1.5 მ/ტესლა, 15 წუთის განმავლობაში). სისხლის რაოდენობრივი ანალიზი ჩატარდა HumaCount 30 TS-ის გამოყენებით. აღნიშნული ანალიზატორის საშუალებით შესაძლებელია 1 მლ სისხლში განესაზღვროთ ერთროციტები, ლეიკოციტები (აგრანულოციტები და გრანულოციტები), თრომბოციტები, ჰემოგლობინი, ჰემატოკრიტი. პეპტოლოგიური ანალიზი ჩატარდა ოქსიტოცინის (4 მკგ/ცხოველის 10 დღის განმავლობაში) ინიექციისა და EMS-დან 2 კვირის შემდეგ. მიღებული შედეგები დამუშავდა სტატისტიკური პროგრამის (ANOVA) გამოყენებით.

ვირთაგვებში, კლომიპრამინით გამოწვეული დეპრესიით EMS ან EMS-ის და ოქსიტოცინის ერთდროული ზემოქმედება იწვევდა სისხლის უჯრედების (ერთროციტები, ლეიკოციტები და თრომბოციტები) რაოდენობის ნორმალიზებას. განსაკუთრებით ეფექტური იყო EMS-ის და ოქსიტოცინის ერთდროული ზემოქმედების შედეგი. ოქსიტოცინი და EMS აღადგენს ვირთაგვების დეპრესიული მდგომარეობით გამოწვეულ სისხლის უჯრედების დისბალანსს.

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE VASCULAR BED OF DUODENUM IN ANIMALS WITH OBSTRUCTIVE CHOLESTASIS

Grabchak S., Bedenyuk A., Gnatyuk M., Futujma Yu.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Despite the significant achievements of modern hepatology, obstructive cholestasis remains one of the most common human diseases in Ukraine and in the world. The duodenum, as part of a single hepatopancreatoduodenal system, is naturally involved in the pathological process in the disease of one of the organs of the same zone. [1-4]. Changes in the duodenum in mechanical jaundice and liver dysfunction have been studied by many authors. The main focus of these studies was on the detection of changes in the duodenal wall. The structure of the vascular bed of the organ, without which it is impossible to assess the condition and function of the duodenum, remained unnoticed. There is no doubt that the basis of pathological changes in the duodenum in mechanical jaundice plays a major role in the structural reorganization of the vascular bed, especially changes in their structural and spatial organization. [5-7]. And also requires in-depth study of the restructuring in the microcirculation system affected by obstructive cholestasis of the duodenum, because in the smallest blood vessels and especially capillaries, through the histohematogenous barrier is realized transport function of the circulatory system and transcapillary exchange, which causes causes tissue hemostasis.

Aim of the research – comprehensive morphometric assessment of the structural and spatial organization of the circulatory system of the duodenum in obstructive cholestasis in intact animals.

Material and methods. The experiments were carried out on 12 sexually mature (6-12 months) male Vietnamese pigs weighing 30.5-48.4 kg with different pedigree lines. Distribution into groups was carried out on the basis of the timing of obstructive cholestasis (3,7,14,28 days).

In these pathological conditions, the change in the cross section of the vascular trunks was accompanied by a restructuring of the symmetry of the vascular bed (H2). The latter changed significantly in the vessels of the IV order (Table 1). It should also be noted that in mechanical jaundice already in this short period the angles of branching of arteries and fusion of veins (ϕ_0 , ϕ_1 , ϕ_2) changed. Branching angles tended to increase (Table 2). Increased branching angles and their asymmetry adversely affect blood circulation and total vascular capacity. All this indicates a deterioration in the blood supply to the walls of the duodenum in obstructive cholestasis [11–13].

Table 1. Morphometric characteristics of the vascular bed of the duodenum of intact male pigs ($M \pm m$)

Order	Type of vessels	Indices								
		D ₀ , μ m	D ₁ , μ m	D ₂ , μ m	ϕ_0 , °	ϕ_1 , °	ϕ_2 , °	L, mm	H ₂ , %	K ₃ , %
I	A	152,30±6,90	126,60±6,30	75,10±3,30	38,18±2,10	14,45±0,60	26,32±1,50	43,60±3,42	27,30±1,20	88,10±4,80
	V	276,40±9,30	239,20±9,45	192,90±4,26	54,22±4,20	14,10±0,90	43,58±3,12	48,34±3,54	19,10±1,14	98,20±5,10
II	A	75,60±3,60	68,30±3,36	41,60±4,56	69,27±4,80	24,32±1,50	45,90±3,20	16,40±0,90	22,30±1,20	88,30±3,60
	V	197,70±9,90	167,50±9,42	99,80±3,84	38,70±3,30	12,60±0,90	27,64±1,47	34,20±2,70	24,40±1,32	106,30±5,04
III	A	38,90±1,80	33,15±2,10	26,27±2,19	83,60±4,44	37,26±3,30	47,30±3,36	6,90±0,60	26,30±1,44	102,32±5,40
	V	106,10±3,90	84,60±4,14	49,30±3,60	67,28±3,60	22,40±2,10	47,36±3,45	20,40±1,20	24,80±1,38	109,30±4,20
IV	A	24,50±1,50	23,90±1,20	19,10±1,20**	109,54±5,10	43,40±3,90	48,40±3,60	2,30±0,36	30,60±1,50	110,50±3,30
	V	49,30±3,30	24,80±2,10	26,50±2,70	76,58±4,80	28,90±2,46	42,80±3,27	6,96±0,45	32,20±1,56	108,40±1,92
V	A	19,50±0,90	19,12±0,93	16,70±1,10	87,40±4,86	42,10±3,72	32,70±2,40	1,80±0,09	36,30±2,40	115,30±0,72
	V	26,60±1,80	24,10±2,16	20,70±1,80	72,58±4,20	31,70±2,94	36,44±2,52	3,60±0,21	38,50±2,55	85,90±3,90

note: * - $p < 0,05$ compared to control. A - arteries; V - veins

Table 2. Morphometric characteristics of the vascular bed of the duodenum of male pigs with 3-day mechanical jaundice ($M \pm m$)

Order	Type of vessels	Indices								
		$D_0, \mu m$	$D_1, \mu m$	$D_2, \mu m$	$\Phi_0, ^\circ$	$\Phi_1, ^\circ$	$\Phi_2, ^\circ$	L, mm	$H_2, \%$	$K_3, \%$
I	A V	151,30±0,30	107,80±8,60	74,20±6,40	42,50±3,12	16,512±1,320	25,87±1,80	44,95±3,90	29,90±2,40	88,10±3,51
		281,20±11,70	272,40±12,10	193,10±10,20	61,18±3,30	16,20±1,08	43,90±3,30	44,40±3,20	24,10±1,30	81,28±2,51
II	A V	74,60±7,80	69,20±3,60	37,40±2,25	79,520±2,210*	28,360±2,090	51,20±2,10	18,30±1,17	25,50±2,40	84,20±4,80
		202,80±10,20	170,40±11,30	108,90±8,60	44,320±2,820	18,210±1,203	28,10±1,50	35,10±2,31	25,30±2,61	98,70±4,50
III	A V	37,60±2,60	30,50±2,70	25,50±1,80	83,36±2,07	39,14±2,40	49,20±1,23	7,81±0,63	29,70±3,03	94,80±3,12
		110,90±9,70	88,70±9,30	61,07±3,80	77,250±3,400*	27,36±2,10	50,70±3,30	21,30±2,10	27,20±1,80	102,30±5,70
IV	A V	24,20±1,40	23,70±2,80*	19,60±1,40	122,30±4,20*	48,10±2,40*	61,14±3,10*	3,70±0,21	30,10±2,70	109,60±6,10
		61,30±3,90*	37,90±4,20*	33,60±2,10*	84,20±3,60	41,30±2,70*	53,40±3,03*	12,48±1,80	26,48±1,80*	103,40±4,80
V	A V	19,40±1,20	19,20±0,72	16,30±1,10	99,30±2,40*	48,02±2,40	51,30±2,10*	2,70±0,18	30,60±1,50*	120,38±6,60
		34,30±1,90*	29,90±1,10*	26,50±1,80*	81,80±3,06	38,30±2,10	42,80±2,40	6,30±1,05	31,20±2,10*	81,04±3,30

note: * - $p < 0.05$ compared to control. A-arteries; V - veins

Table 3. Morphometric characteristics of vessels of different caliber of the duodenum of male Vietnamese pigs with 3-day mechanical jaundice ($M \pm m$)

Level	Indices	
	KI	MT, μm
Large arteries	0,153±0,015	24,80±1,50
Middle arteries	0,197±0,018	20,40±1,20
Small arteries	0,260±0,012*	14,90±0,66

note: KI – Kernoghan's index, MT – media thickness, * - $p < 0,05$ compared to control

Morphometry of large, medium and small arteries of the studied organ showed that in these vessels there is a tendency to thicken their wall and narrow the lumen (Table 3). However, the Kernogan index was statistically significant only in the small arteries of this organ [14–16].

After 7 days from the start of simulation of experimental mechanical jaundice, changes in the duodenum of the studied animals were more pronounced changes compared with the previous group. At the same time growth of section of vascular trunks of veins is established. Especially there was an increase in the diameters of the veins in the vessels of IV and V order (Table 4). The arteries are narrowed throughout. During this period, there was a tendency to increase the length of vascular trunks, significantly changed the ratio of this value to D_0 . This phenomenon was especially pronounced in vessels of IV and V orders [17,18]. In these pathological conditions, the asymmetry also changed. It should be noted that the angles of departure of the branches from the main trunks of the vascular order significantly increased. The latter statistically significantly outweighed similar values in intact animals. The branching rate in higher order vessels tended

to increase. In the higher orders of the vessels there was a similar dynamics of this parameter, which indicated a certain order in these vessels of the branching coefficient. Vascular morphometry also showed that their narrowing had already been observed in the large arteries. The latter was confirmed by the growth of the Kernogan index. The arteries of medium caliber were even more changed (Table 5). In small arteries, the Kernogan index increased from 0.220 ± 0.09 to 0.289 ± 0.015 ($p < 0.01$), and the thickness of the media - from 13.30 ± 0.72 to $(15.80 \pm 0.63) \mu m$ (0.05) [19,20]. The above changes indicate a significant structural adjustment of the vascular bed of the duodenum with weekly obstructive cholestasis.

Morphometry of the microcirculatory tract showed that in animals with weekly cholestasis, all parts of the microcirculatory tract tended to expand (Table 4). However, the most dilated was the venous part of the microcirculatory tract (Table 6). Thus, the thickness of the arterioles in the mucous membrane in experimental animals with weekly obstructive cholestasis reached $20.80 \pm 0.75 \mu m$, which was 4.2% higher than the similar control indicator [21,22].

Table 4. Morphometric characteristics of the vascular bed of the duodenum of male Vietnamese pigs with weekly obstructive cholestasis ($M\pm m$)

Order	Types of vessels	Indices								
		D ₀ , μm	D ₁ , μm	D ₂ , μm	φ ₀ , °	φ ₁ , °	φ ₂ , °	L, mm	H ₂ , %	K ₃ , %
I	A	150,90±11,80	105,70±7,80	73,50±6,90	70,42±4,20	30,20±2,10*	42,20±2,10	45,10±3,60	30,30±2,10	106,10±3,30*
	V	282,30±11,40	273,10±12,60	205,10±11,70	64,90±2,10	18,70±1,50*	48,03±3,30	51,40±4,20	26,40±1,80*	97,90±2,10
II	A	73,60±7,50	67,30±3,90	37,20±4,41	81,30±4,20*	33,30±2,40*	52,20±3,60	18,90±1,80	27,50±2,10*	96,30±3,30
	V	210,90±12,60	171,42±12,40	109,80±7,26	62,20±3,30**	21,90±1,80*	39,80±1,80*	36,42±2,40	26,80±2,40	97,40±4,80
III	A	37,70±3,30	30,40±4,20	25,20±1,92	91,40±4,80	43,90±3,30	49,90±1,77	8,30±1,20	29,90±1,80	116,30±4,50
	V	112,80±9,60	99,80±8,70	65,80±3,90	87,50±2,40*	34,70±2,10**	54,60±3,30	21,90±1,50	28,10±2,10	103,10±4,20
IV	A	24,20±1,50*	23,50±2,10*	19,20±1,60*	124,50±5,40*	51,60±3,30	66,90±3,60*	3,60±0,24*	34,30±2,40	97,40±2,30
	V	66,10±5,40*	50,20±4,80**	36,20±2,40*	92,40±2,30*	37,31±2,40*	54,20±3,30*	13,30±0,90*	27,70±2,10	99,20±2,70
V	A	18,10±1,02*	16,82±1,20*	15,90±1,17	107,70±6,30*	53,80±3,30*	50,30±3,60*	2,80±0,19**	29,80±2,04	137,20±5,10*
	V	36,40±1,80*	30,90±1,92*	27,80±1,50*	88,60±4,20*	39,90±3,60	43,90±2,10*	6,10±0,90*	31,60±2,10*	95,56±3,60

note: * - $p < 0,05$ compared to control. A - arteries; V - veins; ** - $p < 0,01$, in other cases - $p > 0,05$

Table 5. Morphometric characteristics of arteries of different caliber of the duodenum of pigs with weekly obstructive cholestasis ($M\pm m$)

Level	Indices	
	KI	MT, μm
Large arteries	0,170±0,018*	25,10±1,50
Middle arteries	0,230±0,015*	20,90±1,08
Small arteries	0,289±0,015**	15,80±0,63*

notes: IR - Kernogan index, MT - media thickness, * - $p < 0,05$ in comparison with control values, ** - $p < 0,01$

Table 6. Morphometric characteristics of the microcirculatory tract of the duodenum in pigs with weekly obstructive cholestasis ($M\pm m$)

Part of duodenum	Arterioles			Precapillares			Capillares			Postcapillares			Venulae			Density of capillares (343,12) x 10
	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	
Upper	20,80±0,75	21,80±0,81	22,03±0,84	11,57±0,72	11,92±0,54	11,80±0,45	7,11±0,44	7,25±0,39	7,20±0,42	13,90±0,42	14,30±0,33*	14,40±0,36*	32,95±0,83*	31,40±0,81*	30,80±0,72*	

note: M - mucous; S - submucous; Ms - muscular; * - $p < 0,05$

Precapillaries and capillaries had the same tendency to expand. It should be noted that the postcapillaries and venules differed statistically significantly from the previous values. Thus, the diameter of the postcapillaries in the muscular layer of the upper part of the duodenum reached 14.40±0.36 μm. This numerical value was statistically significantly different from

the similar control (13.28±0.30 μm, $P < 0,05$). It is also worth noting that the latter parameter was lower than the above by 8.4%. Venules in the mucous, submucosal and muscular membranes of the duodenum also had an almost similar tendency to expansion [23]. Thus, the diameter of the venules in the mucous membrane of the studied organ reached 32.95±0.83

μm. This morphometric index was statistically significantly different from the similar control parameter (30.05±0.96 μm, p<0.05). The last digital value was 9.6% lower than the previous one. The diameter of venules in a submucous membrane of experimental animals exceeded control size in 1,1 times, and in a muscular layer - on 8,7%. The density of capillaries per unit area tended to expand, but did not statistically significantly exceed the last morphometric parameter in intact animals. It should also be emphasized that up to a week (3



Fig. 1. Arterial bed of the duodenum with two-week mechanical jaundice. Depletion of vascular pattern in the wall of the duodenum in pigs. Photo from radiograph

days) the above morphometric parameters did not differ significantly from the control (Table 1).

Under these experimental conditions, the microcirculatory tract of others - the duodenum was changed less significantly, so we did not present these data in the tables.

During this period of mechanical jaundice, deeper changes in the structural and spatial organization of the vascular bed of the duodenum were observed, which were already observed on the review radiographs of arteries and veins of the studied organ (Fig. 1, 2).

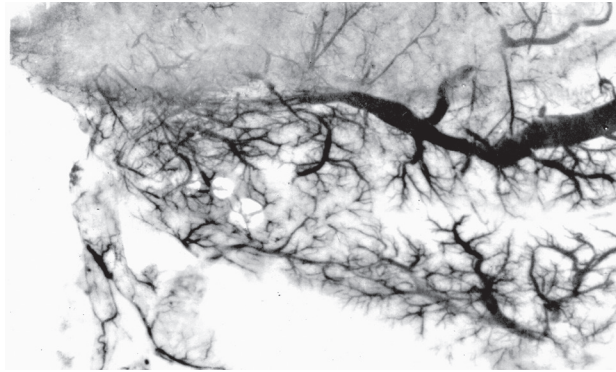


Fig. 2. Dilation of the venous bed and loss of asymmetry in pigs 14 days after the onset of surgical cholestasis. Photo from radiograph

Table 7. Morphometric characteristics of the vascular bed of the duodenum in pigs with two-week obstructive cholestasis (M±m)

Order	Types of vessels	Indices								
		D ₀ , μm	D ₁ , μm	D ₂ , μm	φ ₀ , °	φ ₁ , °	φ ₂ , °	L, mm	H ₂ , %	K ₃ , %
I	A	150,10±12,30	104,90±8,10	73,60±7,20	81,20±4,20**	40,10±2,40*	51,80±3,30*	45,15±3,70	29,10±2,40	90,70±9,30
	V	283,40±13,20	275,21±13,50	206,40±12,30	75,80±3,60*	21,90±1,50*	53,70±3,60*	50,30±4,50	24,51±1,80*	97,30±5,40
II	A	73,82±7,80	67,50±6,30	36,70±5,40	82,40±4,50*	35,70±2,10*	51,10±3,30	16,90±1,80	26,40±2,10	98,12±8,10
	V	211,50±12,90	172,50±13,80	110,10±12,60	66,90±3,60	24,30±1,70	43,80±2,70*	34,60±2,70	25,10±1,90	97,90±5,70
III	A	36,60±3,30*	30,10±3,30*	24,90±2,70*	92,30±4,80	44,50±3,10*	50,30±1,80	7,40±0,90	26,60±1,80	118,50±10,20
	V	116,90±7,20*	105,12±8,10*	66,10±4,20*	88,60±3,30**	34,60±1,80*	55,20±3,10*	18,80±1,20	27,80±1,50	104,32±9,30
IV	A	23,30±1,90**	20,70±2,10**	18,30±1,90**	125,60±5,70*	50,90±3,30	64,50±3,60*	2,70±0,81	33,21±2,10	98,50±4,60
	B	69,90±4,50**	56,10±4,50*	40,45±2,70*	94,30±3,60*	37,92±2,07*	56,70±3,30*	10,20±0,90*	28,40±3,30	100,11±8,10
V	A	18,40±1,20**	16,03±10,10**	15,90±1,20**	108,50±6,60*	54,70±3,03*	51,20±3,27*	1,70±0,09	17,56±1,90*	138,30±5,10*
	V	39,80±2,10**	34,60±2,10**	31,70±1,50**	92,40±3,60**	41,20±2,40	50,70±3,10*	3,10±0,21	26,40±1,50**	98,80±3,30

note: * - p<0,05; ** - p<0,01 in comparison with the control. A-arteries; V - veins

After 14 days from the beginning of modeling of mechanical jaundice, deeper changes in the structural and spatial organization of the vascular bed of the duodenum were observed, which were already observed on review radiographs of arteries and veins of the studied organ (Fig. 1, 2).

A detailed analysis of the morphometric parameters of the vascular bed of the duodenum showed that during this period of the experiment, the absolute values of the diameters of the veins increased. The arteries are narrowed (Table 7). It should be noted that starting from the vessels of the III order, the diameters of

the veins significantly exceeded the control values. Thus, D0 arteries of the third order in these pathological conditions reached $49.80 \pm 3.30 \mu\text{m}$, which is almost 1.3 times lower than the values in the intact group of animals. The D0 of the third-order vein was $126.90 \pm 7.20 \mu\text{m}$, which was 1.2 times higher than the same morphometric parameter of the duodenum of control male pigs of the Vietnamese breed. A similar pattern in the dynamics of changes in diameters was observed in the arteries and veins of the studied organ of IV and V orders. Almost the same changes were observed when comparing D1 and D2 with control values [24,25].

The change in the diameters of arteries and veins in the studied organ was accompanied by a loss of asymmetry of vascular orders (H2), especially in arteries and veins of the 5th order (Table 7). The angles of branching of the arteries in most cases increased compared to the previous observation period. At the

same time the angles of formation of venous trunks also increased. It should be noted that the latter values were statistically significantly changed in comparison with control values in almost all studied vascular orders. The coefficient of vascular branching (K3) in comparison with a similar parameter of the previous group has not changed. It should be noted that in arteries of the V order it reached $138.30 \pm 5.10\%$. The given value was statistically significantly different from the same in intact animals ($85.90 \pm 3.90\%$, $p < 0.05$). The length of vascular orders in these simulated pathological conditions tended to decrease (Table 7).

The Kernogan index increased in arteries of all orders (Table 8). The thickness of the media tended to increase significantly. It increased statistically significantly in the arteries of medium and small calibers. Such changes in the Kernogan index and media thickness indicated a deterioration in the blood supply to the duodenum in simulated obstructive cholestasis [26].

Table 8. Morphometric characteristics of arteries of different caliber of the duodenum in pigs with two-week obstructive cholestasis ($M \pm m$)

Level	Indices	
	KI	MT, μm
Large arteries	$0,190 \pm 0,017^*$	$26,20 \pm 1,20$
Middle arteries	$0,250 \pm 0,012^*$	$21,80 \pm 0,90^*$
Small arteries	$0,300 \pm 0,015^*$	$17,20 \pm 0,60^*$

notes: IR - Kernogan index, MT - media thickness, * - $p < 0,05$ in comparison with control values, ** - $p < 0,01$

Table 9. Morphometric characteristics of the microcirculatory tract of the duodenum in pigs with two-week obstructive cholestasis ($M \pm m$)

Part of duodenum	Arterioles			Precapillares			Capillares			Postcapillares			Venulae			Density of capillares
	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	
Upper	$31,40 \pm 0,90^{**}$	$32,10 \pm 1,20^{**}$	$31,50 \pm 0,90^{**}$	$15,30 \pm 0,60^*$	$14,90 \pm 0,72^*$	$15,40 \pm 0,63^*$	$10,30 \pm 0,36^{**}$	$11,20 \pm 0,33^{**}$	$11,50 \pm 0,30^{**}$	$19,40 \pm 0,51^{**}$	$19,10 \pm 0,48^{**}$	$19,60 \pm 0,54^{**}$	$48,10 \pm 3,30^{**}$	$47,90 \pm 3,10^{**}$	$48,60 \pm 3,30^*$	$(285 \pm 9) \times 10^*$

note: M - mucous; S - submucous; Ms - muscular, * - $p < 0,05$

Morphometry of all parts of the microcirculatory tract showed that almost all of them tended to change significantly. Thus, the diameter of the arterioles in the upper part of the studied organ in the mucous membrane was equal to $31.40 \pm 0.90 \mu\text{m}$. This value was statistically significantly different from that in the previous group of observations ($20.80 \pm 0.75 \mu\text{m}$, $p < 0.01$) and exceeded the latter by 1.5 times. The same tendency to changes was observed also at the analysis of morphometric characteristics of arteries in a submucosal and muscular layers of the investigated part of a duodenum. Significant changes took place in the morphometric assessment of the structural rearrangement of the precapillaries. Thus, in the mucous membrane of this organ with 14-day obstructive cholestasis, the diameter of the precapillaries reached $15.30 \pm 0.60 \mu\text{m}$. This morphometric parameter was statistically significantly different from the same in the previous group of observations, ie with 7-day obstructive cholestasis. In the specified terms this diameter of precapillaries reached $11,57 \pm 0,72$ microns. These values were statistically significantly different. Similarly, the dynamics was observed with the structural rearrangement of the precapillaries in the submucosal and muscular membranes of the studied part of the duodenum.

Thus, with 14-day obstructive cholestasis, the diameter of the precapillaries in the submucosal membrane of the studied organ exceeded a similar parameter in animals with 7-day mechanical jaundice 1.25 times, and in the muscular layer - 1.3 times.

The diameters of capillaries in the mucous, submucosal and muscular membranes of the upper part of the studied organ also increased significantly. Thus, the diameter of the capillaries in the mucous membrane in these experimental conditions reached the value of $10.30 \pm 0.36 \mu\text{m}$. This parameter was statistically significantly different from that in the previous group of observations ($7.11 \pm 0.45 \mu\text{m}$, $p < 0.01$) and exceeded the latter by almost 44.8%. Almost similar tendency to increase in diameters of postcapillaries was observed in submucosal and muscular covers of the investigated body. During this period of obstructive cholestasis, the diameter of postcapillaries and venules also increased (Table 9).

Thus, the diameter of the venules in the mucous membrane of the upper part of the duodenum in these simulated pathological conditions reaches $48.10 \pm 3.30 \mu\text{m}$, when in animals with 7-day obstructive cholestasis - $32.95 \pm 0.83 \mu\text{m}$. It should be noted that the above morphometric parameters were statisti-

cally significantly different ($p < 0.01$) and the previous parameter was 1.46 times higher than the last. A similar phenomenon was found in the study of the structural rearrangement of the venules in the submucosal and muscular layers of the studied organ. Under these pathological conditions, the density of capillaries significantly decreased (Table 9), which indicated a significant deterioration in the blood supply to the duodenum with 14-day obstructive cholestasis. Morphometric parameters of all parts of the microcirculatory tract of other parts of the duodenum in this period of mechanical jaundice are not presented in the tables, because the dynamics of their changes was the same as in the upper part of this organ.

Visual examination of angiograms of pigs with 28-day obstructive cholestasis revealed significant changes in the structural and spatial organization of the vessels of the duodenum.

Arterial vessels were narrowed, deformed and twisted. Thus, during this period, D_0 in the arteries of the first order reached $183.20 \pm 12.60 \mu\text{m}$. This presented value (Table 10) was statistically significantly different from similar intact pigs (152.30 ± 6.90

μm , $p < 0.05-0.001$). The veins were ectasized, the diameter of their lumen increased. However, statistically significant, this parameter did not differ from the control. Thus, the diameter (D_0) of the first order veins in this period was $284.50 \pm 13.80 \mu\text{m}$, and in intact animals - $276.40 \pm 9.3 \mu\text{m}$ ($p > 0.05$). Almost similar dynamics was observed in the analysis of the given in vessels of the II order (Table 10).

The same processes were observed in vessels of the III-th, IV-th, V-th orders. D_1 values of arteries and veins in 28-day obstructive cholestasis also tended to change. This parameter in the arteries of the first order was reduced, but did not differ statistically significantly from that in intact animals. It should be noted that in the veins of this order, the difference between these values was significant ($p < 0,05$, Table 8). Similar changes were found in vessels of the II order. In vessels of the III order the specified parameter statistically significantly differed from control indicators both in arteries, and in veins. The same dynamics of the studied morphometric index was observed in arteries and veins of IV and V orders.

Table 10. Morphometric characteristics of the vascular bed of the duodenum in male pigs with 28-day obstructive cholestasis ($M \pm m$)

Order	Types of vessels	Indices								
		$D_0, \mu\text{m}$	$D_1, \mu\text{m}$	$D_2, \mu\text{m}$	$\varphi_0, ^\circ$	$\varphi_1, ^\circ$	$\varphi_2, ^\circ$	L, mm	$H_2, \%$	$K_3, \%$
I	A	$143.20 \pm 12.60^*$	103.10 ± 8.40	70.80 ± 7.40	$82.10 \pm 4.10^*$	$41.40 \pm 2.50^*$	$52.30 \pm 3.20^*$	45.90 ± 3.80	29.20 ± 2.50	91.10 ± 9.40
	V	284.50 ± 13.80	$276.40 \pm 13.70^*$	207.20 ± 12.60	$76.20 \pm 3.70^*$	$22.50 \pm 1.60^*$	$54.10 \pm 3.56^*$	50.80 ± 4.60	$24.60 \pm 1.70^*$	97.60 ± 5.70
II	A	71.40 ± 7.90	66.30 ± 3.36	36.20 ± 5.60	$82.90 \pm 4.40^*$	$36.10 \pm 2.08^*$	51.60 ± 3.40	16.70 ± 1.90	26.80 ± 2.20	98.50 ± 8.40
	V	212.60 ± 13.10	$193.62 \pm 9.24^*$	112.30 ± 12.70	$67.20 \pm 3.50^*$	$24.80 \pm 1.60^*$	$44.20 \pm 3.30^*$	34.40 ± 2.80	25.30 ± 2.10	97.40 ± 6.30
III	A	$36.40 \pm 3.60^*$	$29.90 \pm 3.30^*$	$24.80 \pm 2.60^*$	$92.90 \pm 1.80^*$	$45.10 \pm 3.09^*$	50.90 ± 1.96	7.20 ± 0.97	26.66 ± 1.90	118.90 ± 11.70
	V	$117.40 \pm 7.10^*$	$106.20 \pm 8.20^*$	$67.21 \pm 4.10^*$	89.30 ± 3.20	$34.90 \pm 1.70^*$	$55.80 \pm 3.10^*$	18.10 ± 1.30	27.60 ± 1.80	105.30 ± 10.50
IV	A	$22.90 \pm 1.80^{**}$	$19.12 \pm 1.60^*$	$17.80 \pm 1.80^*$	$126.10 \pm 5.60^*$	51.40 ± 3.10	$65.10 \pm 3.50^*$	2.70 ± 0.90	33.42 ± 2.40	97.30 ± 4.90
	V	$68.20 \pm 4.60^{**}$	$57.30 \pm 4.60^*$	$40.42 \pm 2.60^*$	95.40 ± 3.50	38.20 ± 2.04	$57.22 \pm 3.20^*$	$101.10 \pm 0.81^*$	28.46 ± 3.70	96.20 ± 3.96
V	A	$17.90 \pm 1.10^{**}$	$15.80 \pm 1.60^*$	$14.03 \pm 1.10^*$	$108.84 \pm 6.42^*$	$55.40 \pm 3.10^*$	$51.90 \pm 3.10^*$	1.66 ± 0.12	$27.40 \pm 1.80^*$	136.20 ± 10.50
	B	$40.50 \pm 2.20^{**}$	$35.20 \pm 1.90^{**}$	$32.40 \pm 1.50^{**}$	$93.20 \pm 3.40^{**}$	41.60 ± 2.30	$50.80 \pm 3.06^*$	3.09 ± 0.24	26.90 ± 4.10	98.98 ± 10.20

note: M - mucous; S - submucous; Ms - muscular; * - $p < 0,05$

Table 11. Morphometric characteristics of arteries of different caliber of the duodenum in pigs with 28-day obstructive cholestasis ($M \pm m$)

Level	Indices	
	KI	MT, μm
Large arteries	$0,194 \pm 0,016^*$	$26,22 \pm 1,30$
Middle arteries	$0,256 \pm 0,013^*$	$22,10 \pm 0,96^*$
Small arteries	$0,326 \pm 0,015^*$	$17,30 \pm 0,57^*$

notes: IR - Kernogan index, MT - media thickness, * - $p < 0,05$ in comparison with control values, ** - $p < 0,01$

Table 12. Morphometric characteristics of the microcirculatory tract of the duodenum in pigs with 28-day obstructive cholestasis ($M \pm m$)

Part of duodenum	Arterioles			Precapillares			Capillares			Postcapillares			Venulae			Density of capillares
	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	M	S	Ms	
Upper	31,50±0,80*	32,40±1,10*	31,80±0,90*	15,36±0,57	15,10±0,69*	15,66±0,60*	10,37±0,33*	11,40±0,33*	11,80±0,30*	19,60±0,48*	19,30±0,51*	19,80±0,48**	48,20±3,30**	48,40±3,06**	48,90±3,09**	(297±8)*10*

note: M - mucous; S - submucous; Ms - muscular; * - $p < 0,05$

On day 28 of mechanical jaundice, there was a tendency to increase the total angle of branching of the vascular order due to the greater deviation of the daughter branch. The angle of discharge of the latter (φ_2) in all orders of arteries and veins significantly exceeded the control values. It should be noted that the angle of discharge of the parent branch was less pronounced (Table 8).

The increase in the transverse diameter of the venous vessels was accompanied by a decrease in their relative length, which indicated the predominant dilatation and loss of asymmetry of the vascular bed. The tendency to decrease the branching coefficient of vascular orders (K3) indicated a decrease in the capacity of the arterial bed [27,28].

Thickening of the arterial wall was observed in 28-day obstructive cholestasis. This was evidenced by the dynamics of the Kernogan index and media thickness. Thus, the Kernogan index of the large arteries of the duodenum in pigs with 28-day obstructive cholestasis reached 0.194 ± 0.016 , which is 1.5 times higher than in intact animals. In the middle arteries, this parameter was 1.6 times higher than in the control group, and in the small arteries - 1.5 times. At the same time, the thickness of the media also increased. In large arteries it increased by 11.1%, in medium vessels - by 17.5%, and in small - by 30.0% (Table 11).

Data on the morphometry of the microcirculatory tract of the duodenum in pigs with 28-day obstructive cholestasis showed that changes in all its parts continued to grow. At the same time, the spatial characteristics of arterioles, precapillaries, capillaries, postcapillaries and venules significantly increased. The number of capillaries also decreased significantly (Table 12).

At light optical research of microdrugs of a duodenum at experimental pigs plethora of both arteries, and veins is established. The walls of the vessels are somewhat thickened with the phenomena of edema. Stasis, as well as perivascular diapedes hemorrhages were found in small vessels [29–31]. The internal elastic membrane in the arteries with the phenomena of edema, stratification, disorganization of its fibers. In some places there were gaps in the latter. Smoothing of this membrane was observed in most vessels. The inner lumen of the vessels narrowed and was deformed. In most cases, the deformation of the lumen of the arteries was found in the places of their branching. In a wall of these vessels between muscular myocytes increase in a connecting fabric was observed. Perivascular sclerosis was also detected. Alternative and infiltrative processes were also observed in the mucous membrane of the studied organ [32,33].

On injectable micropreparations in vessels of a microcirculatory channel various forms of expansion and bulging were observed. The vascular density of the microcirculatory tract was reduced. There was also a significant deformation of the studied structures. Endothelial cell proliferation was observed in some

vessels, which indicated hypoxia. Infiltrative and sclerotic processes took place in the muscular membrane.

Thus, obstructive cholestasis was accompanied by a significant structural and spatial rearrangement of the vascular bed of the duodenum. The latter correlated with the duration of mechanical jaundice. The most pronounced changes in the vascular bed of the duodenum of pigs occurred during 28-day mechanical jaundice [34].

Conclusions. The degree of circulatory disorders, disorders of the microcirculatory tract is accompanied by an increase in the angles of arteries and fusion of veins, increased asymmetry of the vascular bed of the duodenum, narrowing of the lumen of arteries and thickening of their walls are objective criteria for assessing the degree of mechanical jaundice, predicting the reversibility of their changes.

REFERENCES

1. Apostu, RC, Ciuce CC, Făgărășan V, Scurtu RR, Ciuce C. Hepatoportoenterostomy in selective obstructive cholestasis - a new experimental model in the rat *chirurgia*. 2020;115(2):252-60. doi:10.21614/chirurgia.115.2.252.
2. Yokota S, Ono Y, Nakao T, Zhang P, Michalopoulos GK, Khan Z. Partial bile duct ligation in the mouse: a controlled model of localized obstructive cholestasis. // *J Vis Exp*. 2018;28(133):56930. doi: 10.3791/56930.
3. Fu H, Li Y, Bai G, Yin R, Yin C, Shi W, et al. Persistent cholestasis resulting from duodenal papillary carcinoma in an adolescent male: a case report. // *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(22):e15708. doi:10.1097/MD.00000000000015708.
4. Шошенко КА. Кровеносные капилляры. Новосибирск, 1985. 374 с.
5. Jian Y, Haisu T, Chihua F, Yingfang F, Nan X, Ning Z, et al. Clinical applications of three-dimensional visualization model of arteries supplying the extrahepatic bile duct for patients with biliary obstruction. // *AM. SUR*. 2017;83(1):8-15.
6. Cho MK, So H, Jung K, Lee JH, Park DH. Percutaneous transhepatic biliary drainage-assisted, endoscopic ultrasound-guided hepaticoduodenostomy for isolated complete right intrahepatic duct obstruction. // *Endoscopy*. 2016;48(S01):E317-18. doi:10.1055/s-0042-117223.
7. Dai J, Wu X-F, Chun Y, Li H-J, Chen Y-L, Liu G-Z, et al. Study of relationship between the blood supply of the extrahepatic bile duct and duct supply branches from gastroduodenal artery on imaging and anatomy. // *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(3):322-6. doi:10.4103/0366-6999.150097.
8. Delhove JMKM, Buckley SMK, Perocheau DP, Karda R, Arbuthnot P, Henderson NC, et al. Longitudinal in vivo bio-

- imaging of hepatocyte transcription factor activity following cholestatic liver injury in mice. // *Sci Rep*. 2017;7:41874. <https://doi.org/10.1038/srep41874>.
9. Lobeck IN, Dupree P, Tiao GM, Dupree P, Tiao GM, Bove KE. Cystic biliary atresia and choledochal cysts are distinct histopathologic entities. // *Am J Surg Pathol*. 2017;41(3):354-64.
10. Куприянов ВВ. Пути микроциркуляции. Кишинев: Карта Молдовеняска, 1969. 260 с.
11. Bharathy KGS, Borle D, Kumar N. Acute calculous cholecystitis with intrahepatic gallbladder perforation. // *JAMA Surg*. 2017;152(4):403-4.
12. Gupta K, Li Q, Tang H, Li Shan Fong E, Song Z, Mo S, et al. Actomyosin contractility drives bile regurgitation as an early response during obstructive cholestasis. // *J Hepatol*. 2017;66(6):1231-40.
13. Sutton AJ, Vohra RS, Hollyman M, Marriott PJ, Buja A, Alderson D, et al. Cost-effectiveness of emergency versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallbladder pathology. // *British J Surg*. 2017;104(1):98-107.
14. Russo P, Magee JC, Anders RA, Bove KE, Chung C, Cummings OW. Key histopathologic features of liver biopsies that distinguish biliary atresia from other causes of infantile cholestasis and their correlation with outcome: A multicenter study. // *Am J Surg Pathol*. 2016;40(12):1601-15.
15. Evans AT, Hockenbery DM, Ioannou GN, Hassan S, Qiu WC, Hockenbery DM. Fibrosing cholestatic hepatitis C after hematopoietic cell transplantation: Report of 3 fatal cases. // *Am J Surg Pathol*. 2015;39(2):212-20.
16. Tag CG, Weiskirchen S, Hittatiya K, Tacke F, Tolba RH, Weiskirchen R. Induction of experimental obstructive cholestasis in mice. // *Lab Anim*. 2015;1 Suppl:70-80. doi:10.1177/0023677214567748.
17. Chai J, Cai S-Y, Liu X, Lian W, Chen S, Zhang L. Canalicular membrane MRP2/ABCC2 internalization is determined by Ezrin Thr567 phosphorylation in human obstructive cholestasis. // *J Hepatol*. 2015;63(6):1440-48.
18. Jorge AM, Keswani RN, Veerappan A, Gawron AJ, Soper NJ. Non-operative management of symptomatic cholelithiasis in pregnancy is associated with frequent hospitalizations. // *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):598-603.
19. Mishra T, Lakshmi KK, Peddi KK. Prevalence of cholelithiasis and choledocholithiasis in morbidly obese south indian patients and the further development of biliary calculus disease after sleeve gastrectomy, gastric bypass and mini gastric bypass. // *Obes Surg*. 2016;26(10):2411-17.
20. Wagner M, Fickert P, Zollner G. Secretin and cholestasis, two sides of a coin. // *Hepatol*. 2016;64(3):714-6.
21. Babu CSR, Sharma M. Biliary tract anatomy and its relationship with venous drainage. // *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(Suppl 1):S18-26. doi: 10.1016/j.jceh.2013.05.002.
22. Heinrich S. Partial bile duct ligation in mice: a novel model of acute cholestasis. // *Surg*. 2011;149(3):445-51.
23. Yang M, Ramachandran A, Yan H-M, Woolbright BL, Copple BL, Fickert P, et al. Osteopontin is an initial mediator of inflammation and liver injury during obstructive cholestasis after bile duct ligation in mice. // *Toxicol Lett*. 2014;224(2):186-95. doi:10.1016.
24. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F. 2016 WSES Guidelines on acute calculous cholecystitis. // *World J Emerg Surg*. 2016;11:25. doi:10.1186/s13017-016-0082-5.
25. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, Borkham-Kamphorst E, Tolba RH, Tacke F, Weiskirchen R. Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. // *J Vis Exp*. 2015;(96):52438. doi:10.3791/52438.
26. Гнатюк МС, Татарчук ЛВ, Грабчак СО. Особливості структурної перебудови судин гемомікроциркуляторного русла дванадцятипалої кишки при обтураційному холестазі. // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. 2016;4: 36-9. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v0.i4.7073>.
27. Пилипчук ВІ. Варіанти операційних втручань на жовчовивідних протоках при хронічному панкреатиті з ознаками біліарної гіпертензії. Шпитальна хірургія. // *Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2016;2:27-31. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.2.6406>.
28. Logoyda L. A HPLC-MS/MS method development and validation for the simultaneous determination of nifedipine and enalapril in human plasma. *Int J Appl Pharm*. 2018;10:35-42.
29. Sobazstiano P, di Molat F. Pathophysiology of Chronic Damage. // *Acute and chronic pancreatitis*. Turin: Editioni minerva modica. 2013:63-9.
30. Горальський ЛП, Хомич ВП, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи дослідження у нормі та при патології. Житомир: Полісся, 2011. 288 с.
31. Патент UA78273, МПК G 09B23/28(2006/01) Спосіб моделювання механічної жовтяниці / М. С. Гнатюк – NoU201211327; заявл.01.10.2012; опубл.11.03.2013, Бюл. No 5.
32. Vandenabeele LAM, Dhondt E, Geboes KP, Defreyne L. Percutaneous stenting in malignant biliary obstruction caused by metastatic disease: clinical outcome and prediction of survival according to tumor type and further therapeutic options. // *Acta Gastroenterol Belg*. 2017;80(2):249-55.
33. van Golen RF, Olthof PB, de Haan LR, Coelen RJ, Pechlivanis A, de Keijzer MJ, et al. The pathophysiology of human obstructive cholestasis is mimicked in cholestatic Gold Syrian hamsters. // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(3):942-51. doi:10.1016/j.bbdis.2017.11.022.
34. Thoguluva Seshadri C, Ramanathan S, Thoguluva Chandrasekar V, Bollu Janakan G, Kalamegam RY, Suriyanarayanan S. Obstructive jaundice is not always surgical! *ACG Case Rep J*. 2019;6(9):e00179. doi:10.14309/crj.000000000000179.

SUMMARY

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES IN THE VASCULAR BED OF DUODENUM IN ANIMALS WITH OBSTRUCTIVE CHOLESTASIS

Grabchak S., Bedenyuk A., Gnatyuk M., Futujma Yu.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Aim of the research – comprehensive morphometric assessment of the structural and spatial organization of the circulatory system of the duodenum in obstructive cholestasis in intact animals.

Three days after the simulated obstructive cholestasis in 3 experimental animals, on examination of radiographs there is a tendency to reorient the arterial and venous bed of the duodenum. Analysis of morphometric parameters also showed a tendency to constriction of arteries and varicose veins. Some narrowing of the arteries was evidenced by a decrease in the diameters of the main trunks of the vascular order (D0) almost throughout the

period of the studied vascular bed. The same trend was observed in the morphometric assessment of daughter branches (D1, D2).

The degree of circulatory disorders, disorders of the micro-circulatory tract are accompanied by an increase in the angles of arteries and fusion of veins, increased asymmetry of the vascular bed of the duodenum, narrowing of the lumen of arteries and thickening of their walls are objective criteria for assessing the degree of mechanical jaundice, predicting the reversibility of their changes.

Keywords: obstructive cholestasis, duodenum, microcirculatory tract.

РЕЗЮМЕ

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОГО РУСЛА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОБТУРАЦИОННОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Грабчак С.О., Беденюк А.Д., Гнатюк М.С.,
Футуйма Ю.М.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины

Цель исследования – комплексная морфометрическая оценка структурно-пространственной организации системы кровообращения двенадцатиперстной кишки при обтурационном холестазе в эксперименте.

Эксперименты проведены на 12 половозрелых (6-12 мес.) самцах свиней вьетнамской породы массой 30,5-48,4 кг с разными линиями родословной. Распределение по группам осуществлялось на основе сроков обтурационного холестаза (3,7,14,28 дни).

Спустя три дня после моделирования обструктивного холестаза у 3 из 12 экспериментальных животных при исследовании рентгенограмм наблюдается тенденция к изменению ориентации артериального и венозного русла двенадцатиперстной кишки. Анализ морфометрических данных выявил склонность к сужению артерий и варикозному расширению вен. О сужении артерий свидетельствует уменьшение диаметров основных стволов сосудистого порядка (D0) практически на протяжении всего периода исследуемого сосудистого русла. Подобная тенденция наблюдалась при морфометрической оценке дочерних ветвей (D1, D2).

Результаты проведенных исследований выявили, что степень нарушения кровообращения и микроциркуляторного русла, сопровождающееся увеличением углов артерий и сращением вен, повышенная асимметрия сосудистого рус-

ла двенадцатиперстной кишки, сужение просвета артерий и утолщение их стенок являются объективными критериями оценки степени механической желтухи и прогнозирования обратимости их изменений.

რეზიუმე

თორმეტგოჯა ნაწლავის სისხლძარღვთა კალაპოტის სტრუქტურული ცვლილებების მორფომეტრიული შეფასება ობტურაციული ქოლესტაზის დროს

ს.გრაბჩაკი, ა.ბედენიუკი, მ.გნატიუკი, ი.ფუტუიმა

ტერნოპოლის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა თორმეტგოჯა ნაწლავის სისხლძარღვთა სისტემის სტრუქტურულ-სივრცითი ორგანიზების კომპლექსური მორფომეტრიული შეფასება ობტურაციული ქოლესტაზის დროს ექსპერიმენტში.

კვლევა ჩატარდა 30,5-48,4 კგ მასის და სხვადასხვა ხაზის ვიეტნამის ჯიშის 12 ზრდასრულ (6-12 თვის ასაკის) მამრ ღორზე. ჯგუფებად განაწილების პრინციპს წარმოადგენდა ობტურაციული ქოლესტაზის ვადა (3, 7, 14 და 28 დღე).

ობტურაციული ქოლესტაზის მოდელირებიდან სამი დღის შემდეგ 12 ექსპერიმენტული ცხოველიდან სამს რენტგენოლოგიურად აღენიშნა ტენდენცია თორმეტგოჯა ნაწლავის არტერიული და ვენური კალაპოტის ორიენტაციის ცვლილებებისკენ. მორფომეტრიული მონაცემების ანალიზით გამოვლინდა მიდრეკილება არტერიების შევიწროებისა და ვენების ვარიკოზული გაგანიერებისაკენ. არტერიების შევიწროების შესახებ მიუთითებდა სისხლძარღვების ძირითადი ღეროების (D0) დიამეტრის შემცირება მთლიანად სისხლძარღვთა კალაპოტში. ასეთივე ტენდენცია აღინიშნა სისხლძარღვთა განტოტებების (D1, D2) მორფომეტრიული შეფასების დროსაც.

ჩატარებული კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ სისხლის მიმოქცევის და მიკროცირკულაციური კალაპოტის დარღვევის ხარისხი - არტერიების კუთხეების და ვენების შეზრდის მატება, თორმეტგოჯა ნაწლავის სისხლძარღვთა კალაპოტის მომატებული ასიმეტრია, არტერიების სანათურის დავიწროება და მათი კედლების გასქელება, წარმოადგენს მექანიკური სივითლის ხარისხის შეფასების და განვითარებული ცვლილებების შექცევადობის პროგნოზირების ობიექტურ კრიტერიუმს.

UROGENITAL MIXED INFECTIONS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN WITH PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

¹Nuradilova D., ¹Kaliyeva L., ²Vaitkiene D., ³Kalimoldayeva S., ¹Issenova S.

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of obstetrics and gynecology, Almaty, Kazakhstan;

²Lithuanian University of Health Sciences, Department of obstetrics and gynecology, Kaunas, Lithuania;

³State-owned public enterprise with right of economic jurisdiction "Regional diagnostics center",
Clinical Diagnostics Laboratory, Almaty, Kazakhstan

Relentless focus on the problem of pelvic inflammatory disease in women is associated with their widespread prevalence, impact on quality of life and reproductive health, as well as the lack of treatment efficacy.

Pelvic inflammatory disease (PID) is a clinical syndrome that can be either an isolated disease or any combination of endometritis, salpingitis, pyosalpinx, tubo-ovarian abscess and pelviperitonitis [1,2].

Despite the large arsenal of antimicrobial agents, the frequency of PID is not decreasing, but is steadily increasing. More than 350 million women fall ill every year in the world, and in most of them, an acute episode of PID becomes chronic. 90% of all women with PID are women of reproductive age [3].

PID are polyetiologic. The clinical picture of an isolated disease may be due to a combination of several microorganisms. In contrast, a single pathogen can cause inflammatory processes of various localization. Most researchers associate PID with the causative agents of sexually transmitted infections (STI) [4-7].

The growth rate of STI is catastrophic. Since the second half of the XX century, the incidence of STI in Europe has increased by a total of 3 times, and mostly young women under 30 are ill [8].

Untimely and inadequate treatment of PID leads not only to chronicity of the disease, but also causes ectopic pregnancy (in 15-20% of cases) and infertility (40-85%) [9,10]. STI are also a frequent cause of severe obstetric pathology (non-developing pregnancy, habitual miscarriage, premature rupture of the fetal bladder, chorioamnionitis, placentitis, intramicrobial infection of the fetus, up to fetal death). Unsuccessful attempts at in vitro fertilization in many cases are also associated with the presence of STI [11,12].

Along with traditional STI pathogens (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*) in the genital tract of women with PID, associations with pathogens such as *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* and etc. are often observed. In the case of mixed infection, researchers note the so-called reversal of clinical signs ("clinical masking"), a more erased low-symptom course and at the same time a higher incidence of complications [13,14].

Most researchers believe that two infections are directly related to infertility, those are *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* [15-18].

The widespread use of the method of polymerase chain reaction (PCR) in practice has increased the ability to diagnose STI. But in some cases, when the infection continues to recur, despite the ongoing antibacterial therapy, it becomes necessary to determine the sensitivity of pathogens to antibiotics. This applies primarily to mycoplasmas and ureaplasmas.

The new "European guidelines for the management of patients with chlamydia infection" focus on the prevalence of currently associated infection and, in this regard, the need to diagnose urogenital mixed infections. According to the European recommendations for the diagnosis of chlamydial infection, it is recommended to use only Nucleic Acid Amplification Techniques (NAAT), the advantages of which have been confirmed by many researchers [19]. NAAT use enzymes to amplify a selected DNA

or RNA fragment, increasing the number of target molecules to billions of copies [20].

The purpose of the study was to determine the prevalence of urogenital mixed infections and the antibiotic sensitivity of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas in reproductive aged women with pelvic inflammatory disease.

Material and methods. The research work has passed a local ethical examination at Asfendiyarov KazNMU, research protocols #179 from 04/29/2015 and #345 of 04/05/2016, as the conclusion on approval by the local ethical commission is valid for one year.

4720 samples of biomaterial obtained by urethral and cervical canal scrapings in 2360 women of reproductive age (18 to 45 years old) with pelvic inflammatory disease (2 samples from each woman) were studied.

Chlamydia trachomatis, *Trichomonas vaginalis* and *Gardnerella vaginalis* were determined using multiplex PCR in 2360 samples in the laboratory of the Central Clinical Hospital in Almaty. The study was carried out on the Real-Time Rotor Gene 6000 analyzer using diagnostic kits and instructions for them in compliance with the general requirements for taking biomaterial developed by the Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute for Epidemiology" (Ampli Sens, Russia).

In 2360 samples of biomaterial in the clinical and diagnostic laboratory of the Regional Diagnostic Center of Almaty, a semi-quantitative calculation of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* was performed using a culture method and the sensitivity of pathogens to 9 antibiotics was determined.

The kit for culturing, identifying and determining the sensitivity of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas to antibiotics is an 18-well system containing dry biochemical substrates and antibiotics.

Semi-quantitative calculation of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma spp.* was provided by a color change from yellow to red in the wells: 1-GR+ (microorganism growth in titer from 10^2 to 10^4 CFU/mL); 2-GR++ ($10^4 < \text{titer} < 10^5$ CFU/ml); 3-GR+++ (titer $> 10^5$ CFU/ml).

The presence of *Mycoplasma hominis* was confirmed using an arginine test, and the presence of *Ureaplasma spp.* was confirmed by a urea test. *Mycoplasma* during growth assimilates arginine from the nutrient medium. The color of the 4-ADC well changes from yellow to red. *Ureaplasmas* consume urea during cultivation, and the color of the 5-UR well turns from yellow to red.

System of microorganisms' sensitivity determination to antibiotics consists of 9 antibiotics in two concentrations (tetracycline 4 mg/l and 8 mg/l, pefloxacin 8 mg/l and 16 mg/l, ofloxacin 1 mg/l and 4 mg/l, doxycycline 4 mg/l and 8 mg/l, erythromycin 4 mg/l and 8 mg/l, clarithromycin 8 mg/l and 16 mg/l, minocycline 4 mg/l and 8 mg/l, azithromycin 4 mg/l and 8 mg/l). Sensitivity and resistance of microorganisms were assessed in three levels: S - sensitive (color of the well is yellow); I - intermediate-sensitive (color of the well - orange) and R-resistant (color of the well - red).

Prior to the procedure of taking the biomaterial, an informed consent had been obtained from all the women surveyed.

Results and discussion. In the study of 2360 samples by PCR, *Chlamydia trachomatis* was identified in 196 samples, *Trichomonas vaginalis* - in 29 samples, and *Gardnerella vaginalis* - in 882 samples.

Bacterial vaginosis was most often detected in women with PID—*Gardnerella vaginalis* was identified in 37.4% of the examined patients. *Chlamydia trachomatis* was detected in 8.3% of women with PID. *Trichomonas vaginalis* was identified in only 1.2% of women.

Ureaplasma spp. was isolated by culture method in 543 women, which made up 23.0 % of the total number of women examined. *Mycoplasma hominis* infection was identified much less frequently – in 0.7% of cases (179 women). Mixed infection (*Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma hominis*) was found in 563 women, which was 23.8% of the total number of women examined.

Currently, researchers distinguish 4 types of urogenital mycoplasmas from two genera as pathogens of the genitourinary tract: *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* [21]. More than 10 years ago, only *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* were recognized as pathogens. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma parvum* were detected in the genital tract of women who had no clinical symptoms [22,23]. This gave reason to consider them as representatives of opportunistic flora. But it is necessary to take into account the apparent polymorphism of the clinical picture, which is characteristic in general for all mycoplasmosis - from severe manifest forms to clinically obliterated, in some cases asymptomatic. The results of research by a number of authors also confirm the negative impact of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas on women's health and fertility, as well as on the course and outcomes of pregnancy [24-26].

They associate with *Mycoplasma hominis* such forms of obstetric pathology as non-developing pregnancy and habitual miscarriage, premature rupture of the fetal bladder, chorioamnionitis, placentitis, intrauterine infection of the fetus, postpartum endometritis, as well as unsuccessful attempts at in vitro fertilization.

In recent years, the view on *Ureaplasma parvum*, which was previously considered a commensal of the genital tract of healthy women, has also been revised. In a number of studies, the role of *Ureaplasma parvum* in the formation of PID and pregnancy pathology has been proven [27-31]. These authors consider *Ureaplasma parvum* as an unconditional pathogen, and its isolation in clinically healthy individuals is considered as a carrier that poses a threat of prolonged negative impact on the human reproductive system [32].

Since the main goal of our study was to determine the prevalence of urogenital mixed infections in women with pelvic inflammatory disease, from the total number of samples, samples were identified in which 4 STI pathogens were determined: *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis*. Positive results for these 4 infections were recorded in 112 women, which was 4.7% of the total number of women examined.

The determination of the sensitivity of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas to antibiotics was of particular interest, because treatment of women with mixed infections presents certain difficulties, due to the need to use antibiotics of various groups.

The highest antimicrobial activity was demonstrated by antibiotics from the tetracycline group. Thus, *Ureaplasma* detected in 94.1% of women and *Mycoplasma* detected in 98.2% of women

were sensitive to tetracycline. In mixed infections (*Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma hominis*), antimicrobial susceptibility to tetracycline was observed in 89.2% of women. The susceptibility of the isolated mycoplasmas and ureaplasmas to doxycycline was even higher: *Mycoplasma hominis* - in 98.3%, *Ureaplasma spp.* - in 99.5% of women, in the case of mixed infection - in 90.6%. The level of sensitivity to minocycline was lower (in 87.5%, 78.4% and 68.1% of women, respectively).

The antimicrobial susceptibility of agents to fluoroquinolones (ofloxacin, pefloxacin) was significantly lower, especially in case of mixed infection. More than half of the mixed-infection strains were insensitive to ofloxacin (51.8%). However, susceptibility of isolated mycoplasmas, ureaplasmas and mixed infections to macrolides was the lowest. More than half of the strains of *Mycoplasma hominis* + *Ureaplasma spp.* proved to be insensitive to ofloxacin ($p < 0.01$).

However, susceptibility of isolated mycoplasmas, ureaplasmas and mixed infections to macrolides was the lowest. Half of the *Ureaplasma spp.* strains were insensitive to clarithromycin. *Ureaplasma spp.*, found in 40.6% of samples, was insensitive to clindamycin ($p < 0.01$).

Susceptibility of *Mycoplasma hominis* to macrolides was minimal - to clarithromycin in 38.4% of strains ($p < 0.01$); clindamycin in 27.9% ($p < 0.001$); to erythromycin in 24.3% and to azithromycin in 15.6% ($p < 0.001$) of the women examined.

Determining the sensitivity of microorganisms to antibiotics is especially valuable in determining treatment approaches for urogenital mixed infections. First of all, it should be taken into account that the possibility of developing mono-infection, for example, chlamydia is extremely rare. Therefore, if *Chlamydia trachomatis* is found in the female genitalia, it is necessary to continue the examination for the presence of other STI pathogens. It is important to consider that chlamydial infection and bacterial vaginosis increase the risk of contracting HIV infection and other STI [33]. It is also important to choose an antibiotic that would be effective not only against *Chlamydia trachomatis*, but also against other STI pathogens.

According to European recommendations, preference for the treatment of chlamydia infections is given to 16-membered macrolides, in particular azithromycin [34]. But it is indicated that regional characteristics should be taken into account when choosing a drug.

In our case, when there are mixed infections (*Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis*), it is also necessary to take into account the results of determining the sensitivity of mycoplasmas and ureaplasmas to antibiotics. In this regard, the use of azithromycin for the treatment of women with urogenital mixed infections is impractical.

Our research results also demonstrated low antimicrobial activity of azithromycin against *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis*.

According to European recommendations, fluoroquinolones and erythromycins were excluded from the drugs recommended for the treatment of chlamydial infection. Doxycycline according to meta-analysis is still considered effective in the treatment of chlamydial infections [35]. Our results of determining the sensitivity of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* to antibiotics also recorded an exceptionally high antimicrobial activity of doxycycline, which allows to recommend it for the treatment of women with urogenital mixed infections [36].

The smallest group of women with PID was the group of women who were diagnosed with *Trichomonas vaginalis* (1.2% of the total number of women examined). Due to their small

number, these women were not included in the study population. But according to WHO, trichomoniasis accounts for more than half of all sexually transmitted infections worldwide. The main problem is the low detectability of *Trichomonas vaginalis* due to the lack of diagnostically effective and sensitive tests. Given the high prevalence of urogenital trichomoniasis among sexually active women, ornidazole, which also has high antiprotozoal activity, can be recommended as the drug of choice for the treatment of bacterial vaginosis [37,38].

Conclusions. It is necessary to recognize a significant change in the view of modern researchers on the problem of pelvic inflammatory disease, primarily their origin. If earlier the main causative agents of PID were considered representatives of opportunistic flora, at the present time the causative agents of STI are recognized as the main etiological factors. This is confirmed by the results of our research, which revealed a high prevalence of bacterial vaginosis, infections of *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma hominis* among women with PID. In this regard, we identified women in a separate group who had an associated genital infection of *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* and *Chlamydia trachomatis*.

Gardnerella vaginalis (37.4%) and *Ureaplasma spp.* (23.0% of cases) were the most common in women with PID. Mixed infection (*Ureaplasma spp.* + *Mycoplasma hominis*) was detected in 23.8%, *Chlamydia trachomatis*-8.3%, isolated infection with *Mycoplasma hominis* - in 0.7% of cases.

The study of antibiotic sensitivity has shown that most strains of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* are susceptible to tetracycline antibiotics, especially doxycycline. The high anti-chlamydial activity of doxycycline allows to recommend it as the drug of choice in the treatment of women with PID with associated infection. It is not appropriate to use macrolides in the treatment of urogenital mycoplasmas and urea plasmas.

Thus, it is clear from the presented data that there is a real need to diagnose urogenital mixed infections in women with pelvic inflammatory disease with the determination, if possible, of the antibiotic sensitivity of pathogens in order to optimize etiotropic therapy.

Declaration of conflicting interests. On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen JN. Pelvic inflammatory disease. *Engl. J Med.* 2015; 372(21):2039-48.
2. Ross JD C. Pelvic inflammatory diseases. *Bacterial infections* 2014; 42: 6-7.
3. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and Reports* 2015;64(RR-03):1-137.
4. Eloisa Llata, Kyle T. Bernstein, Roxanne P. Kerani, Preeti Pathela, Jane R. Schwebke, Christina Schumacher, Mark Stenger, Hillard S. Weinstock. Management of Pelvic Inflammatory Disease in Selected US Sexually Transmitted Disease Clinics: Sexually Transmitted Disease Surveillance Network, January 2010–December 2011 *Sex Transm Dis.* 2015 Aug; 42(8):
5. Arlene M. Butz, Charlotte Gaydos, Shang-En Chung, Betty H. Johnson, Steven Huettner, Maria Trent. Care Seeking Behavior after Notification among Young Women With Recurrent Sexually Transmitted Infections after Pelvic Inflammatory Disease. *Clin Pediatr (Phila).* 2016 Oct; 55(12): 1107–1112.
6. Shasha Cai, Jie Pan, Darong Duan, Changfa Yu, Zaixing Yang, Jinyan Zou. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, and *Neisseria gonorrhoeae* in gynecological outpatients, Taizhou, China. *J Clin Lab Anal.* 2020 Feb; 34(2): e23072.
7. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Collaborators. *Lancet.* 2015 Aug 22; 386(9995):743-800.
8. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018 Feb; 29(2):108-114.
9. Catherine L Haggerty, Patricia A Totten, Gong Tang, Sabina G Astete, Michael J Ferris, Johana Norori, Debra C Bass, David H Martin, Brandie D Taylor, Roberta B Ness. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect.* 2016 Sep; 92(6): 441–446.
10. Xin Tao, Shu-qi Ge, Lei Chen, Li-si Cai, Muh-fa Hwang, Chiung-lang Wang. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study. *Clinics (Sao Paulo)* 2018; 73: e364.
11. Dimitra Moragianni, George Dryllis, Panagiotis Andromidas, Rachil Kapeta-Korkouli, Evangelia Kouskouni, Ilias Pessach, Petros Papalexis, Antigoni Kodonaki, Nikolaos Athanasiou, Avraham Pouliakis, Stavroula Baka. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females under goin in vitro fertilization. *Biomed Rep.* 2019 Apr; 10(4): 231–237.
12. Susanna Ricci, Stefano De Giorgi, Elisa Lazzeri, Alice Luddi, Stefania Rossi, Paola Piomboni, Vincenzo De Leo, Gianni Pozzi. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro Fertilization (IVF) outcome. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0207684.
13. Rita CCP Piscopo, Ronney V Guimarães, Joji Ueno, Fabio Ikeda, Zsuzsanna IK Jarmy-Di Bella, Manoel JBC Girão, Marise Samama. Increased prevalence of endocervical *Mycoplasma* and *Ureaplasma* colonization in infertile women with tubal factor. *JBRA Assist Reprod.* 2020 Apr-Jun; 24(2): 152–157.
14. Natalia E. Birgisson, Qihong Zhao, Gina M. Secura, Tessa Madden, Jeffrey F. Peipert. Positive Testing for *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease in IUD Users. *Womens Health (Larchmt)* 2015 May 1; 24(5): 354–359.
15. Bernice M Hoenderboom, Birgit H B van Benthem, Jan E A M van Bergen, Nicole H T M Dukers-Muijers, Hannelore M Götz, Christian J P A Hoebe, Arjan A Hogewoning, Jolande A Land, Marianne A B van der Sande, Servaas A Morré, Ingrid V F van den Broek. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect.* 2019 Jun; 95(4): 300–306.
16. Malcolm J. Price, A. E. Ades, Daniela De Angelis, Nicky J. Welton, John Macleod, Kate Soldan, Ian Simms, Katy Turner, Paddy J. Horner. Risk of Pelvic Inflammatory Disease Following *Chlamydia trachomatis* Infection: Analysis of Prospective Studies With a Multistate Model. *Am J Epidemiol.* 2013 Aug 1; 178(3): 484–492.
17. Mehri Seifoleslami, Aghdas Safari, Maryam Khayyat Khameneie. Prevalence of Urea plasma urealyticum and *Mycoplasma hominis* in High Vaginal Swab Samples of Infertile Females. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 Dec; 17(12): e16823.
18. Yan Zhang, Chuan Hua, Su-li Li. The relationship between the biovars and the antimicrobial resistance of *Ureaplasma urea-*

- lyticum in female patients with urogenital infections. *J Clin Lab Anal.* 2018 Jan; 32(1): e22211.
19. Bethan Davies, Katy M. E. Turner, Thomas Benfield, Maria Frølund, Berit Andersen, Henrik Westh, on behalf of the Danish Chlamydia Study, Helen Ward. Pelvic inflammatory disease risk following negative results from chlamydia nucleic acid amplification tests (NAATs) versus non-NAATs in Denmark: A retrospective cohort. *PLoS Med.* 2018 Jan; 15(1): e1002483.
20. John R. Papp, Julius Schachter, Charlotte A. Gaydos, Barbara Van Der Pol. Recommendations for the Laboratory-Based Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae — 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014 Mar 14; 63(0): 1–19.
21. Donders GGG, RubanK, BellenG, PetricevicJ. Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen. *Perinat Med.* 2017 Jul 26; 45(5):505-515.
22. Kasprzykowska U, Elias J, Elias M, Mączyńska B, Sobieszkańska BM. Colonization of the lower urogenital tract with Ureaplasma parvum can cause asymptomatic infection of the upper reproductive system in women: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 May; 289(5):1129-34.
23. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, Lombaard HA, Kock MM. Antimicrobial susceptibility patterns of Ureaplasma species and Mycoplasma hominis in pregnant women. *BMC Infect Dis.* 2014 Mar 28; 14(0):171.
24. Piscopo RC, Guimarães RV, Ueno J, Ikeda F, Bella ZIJ, Girão MJ, Samama M. Increased prevalence of endocervical Mycoplasma and Ureaplasma colonization in infertile women with tubal factor. *JBRA Assist Reprod.* 2020 May 1; 24(2):152-157. doi: 10.5935/1518-0557.20190078.
25. Verteramo R1, Patella A, Calzolari E, Recine N, Marccone V, Osborn J, Chiarini F, Degener AM. An epidemiological survey of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in gynecological outpatients, Rome, Italy. *Epidemiol Infect.* 2013 Dec; 141(12):2650-2657
26. Harold C Wiesenfeld, Lisa E Manhart. Mycoplasma genitalium in Women: Current Knowledge and Research Priorities for This Recently Emerged Pathogen. *J Infect Dis.* 2017 Jul 15; 216(Suppl 2): S389–S395.
27. Emma L. Sweeney, Samantha J. Dando, Suhas G. Kallapur, Christine L. Knox. The Human Ureaplasma Species as Causative Agents of Chorioamnionitis. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan; 30(1): 349–379.
28. Matthew S. Payne, Demelza J. Ireland, Rory Watts, Elizabeth A. Nathan, Lucy L. Furfaro, Matthew W. Kemp, Jeffrey A. Keelan, John P. Ureaplasma parvum genotype, combined vaginal colonisation with Candida albicans, and spontaneous preterm birth in an Australian cohort of pregnant women. *Newnham BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 312.
29. Paranthaman Sentharamaikannan, Pietro Presicce, Cesar M. Rueda, Gunlawadee Maneenil, Augusto F. Schmidt, Lisa A. Miller, Ken B. Waites, Alan H. Jobe, Suhas G. Kallapur, Claire A. Choungnet. Intra-amniotic Ureaplasma parvum–Induced Maternal and Fetal Inflammation and Immune Responses in Rhesus Macaques. *J Infect Dis.* 2016; 214(10): 1597–1604.
30. Lisa M Vallely, Dianne Egli-Gany, William Pomat, Caroline SE Homer, Rebecca Guy, Handan Wand, Bronwyn Silver, Alice R Rumbold, John M Kaldor, Nicola Low, Andrew J Vallely. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, M. hominis, Ureaplasma urealyticum and U. parvum: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2018; 8(11): e024175.
31. Scott A. Cunningham, Jayawant N. Mandrekar, Jon E. Rosenblatt, Robin Patel. Rapid PCR Detection of Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, and Ureaplasma parvum. *Int J Bacteriol.* 2013; 2013: 168742.
32. Nina Combaz-Söhnchen, Annette Kuhn. A Systematic Review of Mycoplasma and Ureaplasma in Urogynaecology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017 Dec; 77(12): 1299–1303.
33. Lyndsey R. Buckner, Angela M. Amedee, Hannah L. Albritton, Pamela A. Kozlowski, Nedra Lacour, Chris L. McGowin, Danny J. Schust, Alison J. Quayle. Chlamydia trachomatis Infection of Endocervical Epithelial Cells Enhances Early HIV Transmission Events. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146663.
34. William M. Geisler, Apurva Uniyal, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, Shaondra Johnson, Raymond C.W. Perry, Carmel M. Kadrnka, Peter R. Kerndt. Azithromycin versus Doxycycline for Urogenital Chlamydia trachomatis Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24; 373(26): 2512–2521.
35. Fabian Yuh Shiong Kong, Jane Simone Hocking. Treatment challenges for urogenital and anorectal Chlamydia trachomatis. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 293.
36. D.M. Nuradilova, L.K. Kaliyeva, D. Vaitkiene, S.B. Kalimoldayeva, H.A. Dasibekov, Zbigniew Omiotek, Teresa Maltesca-Massalka. Ureaplasma spp. and Mycoplasma hominis in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease. *Gulh Med J.* 2019; ISSN 1302-0471; Vol. 61; Issue 1:1-5.
37. Elissa Meites, Charlotte A. Gaydos, Marcia M. Hobbs, Patricia Kissinger, Paul Nyirjesy, Jane R. Schwebke, W. Evan Secor, Jack D. Sobel, Kimberly A. Workowski. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis infections. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(Suppl 8): S837–S848.
38. Olivia T. Van Gerwen, Christina A. Muzny. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of Trichomonas vaginalis infection. Version 1. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1666.

SUMMARY

UROGENITAL MIXED INFECTIONS IN REPRODUCTIVE AGED WOMEN WITH PELVIC INFLAMMATORY DISEASE

¹Nuradilova D., ¹Kaliyeva L., ²Vaitkiene D.,
³Kalimoldayeva S., ¹Issenova S.

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, Almaty, Kazakhstan; ²Lithuanian University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Kaunas, Lithuania; ³State-owned Public Enterprise with Right of Economic Jurisdiction “Regional Diagnostics Center”, Clinical Diagnostics Laboratory, Almaty, Kazakhstan

The purpose of our study was to determine the prevalence of urogenital mixed infections and the sensitivity of mycoplasmas and ureaplasmas to antibiotics in reproductive aged women with pelvic inflammatory disease.

4720 samples of biomaterial were obtained by urethral and cervical canal scrapings in 2360 women of reproductive age with pelvic inflammatory disease (2 samples from each woman).

In 2360 samples, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* and *Gardnerella vaginalis* were determined by multiplex PCR.

2360 samples were examined using the culture method. The cultivation, identification and susceptibility testing of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas to 9 antibiotics were conducted with the use of commercial kits.

In the study of 2360 samples of biomaterial by PCR, bacterial vaginosis (37.4%) was most often determined in women with PID. *Chlamydia trachomatis* was found in 8.3%, *Trichomonas vaginalis* - in 1.2% of women with PID.

The cultivation and identification of urogenital mycoplasmas and ureaplasmas using biochemical markers revealed: *Ureaplasma spp.* in 543 women (23.0%) and *Mycoplasma hominis* in 179 women (0.7% of the total number of women examined).

Number of women with mixed infection (positive results for *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis*) was 112. (4.7% of the total number of women with PID).

The study of antibiotic sensitivity showed that most strains of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* are highly susceptible to tetracycline antibiotics, especially doxycycline.

Keywords: pelvic inflammatory disease, sexually transmitted infections, urogenital mixed infections, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, antibiotic sensitivity.

РЕЗЮМЕ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

¹Нурადилова Д.М., ¹Калиева Л.К., ²Вайткене Д.,

³Калимолдаева С.Б., ¹Исенова С.Ш.

¹Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиярова, кафедра акушерства и гинекологии, Алматы, Казахстан; ²Литовский университет наук о здоровье, кафедра акушерства и гинекологии, Каунас, Литва; ³Государственное предприятие с правом экономической юрисдикции «Региональный диагностический центр», Лаборатория клинической диагностики, Алматы, Казахстан

Целью исследования явилось определение распространенности урогенитальных микст-инфекций и чувствительности микоплазм и уреаплазм к антибиотикам у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Материалом исследования явилось 4720 образцов биоматериала, полученного при помощи соскоба из цервикального канала и уретры у 2360 женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза (по 2 образца от каждой женщины).

В 2360 образцах методом мультиплексного ПЦР анализа определяли *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и *Gardnerella vaginalis*. Остальные 2360 образцов исследованы при помощи культурального метода. Культивирование, идентификация и определение чувствительности урогенитальных микоплазм и уреаплазм к 9 антибиотикам проводилось с использованием коммерческих наборов.

При исследовании 2360 образцов биоматериала методом ПЦР наиболее часто у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) определялся бактериальный вагиноз - 883 (37,4%), *Chlamydia trachomatis* - 196 (8,3%), *Trichomonas vaginalis* - 28 (1,2%).

Культивирование и идентификация урогенитальных микоплазм и уреаплазм с использованием биохимических маркеров выявили *Ureaplasma spp.* у 543 (23,0%) женщин

и *Mycoplasma hominis* у 179 (0,7%) женщин. Количество женщин с микст-инфекцией (положительные результаты на *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*) составило 112 (4,7%).

Исследование антибиотикочувствительности показало, что большинство штаммов *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis* обладают высокой восприимчивостью к антибиотикам тетрациклинового ряда, особенно к доксициклину.

რეზიუმე

შერეული უროგენიტალური ინფექციები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში მცირე მენჯის ღრუს ანთებითი დაავადებებით

¹დ.ნურადილოვა, ¹ლ.კალიევა, ²დ.ვაიტკინე, ³ს.კალიმოდაევა, ¹ს.ისენოვა

ყაზახეთის ასფენდიაროვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, მეანობისა და გინეკოლოგიის კათედრა, ალმატი, ყაზახეთი; ²ლიტვის ჯანმრთელობის მეცნიერებათა უნივერსიტეტი, მეანობისა და გინეკოლოგიის კათედრა, კაუნასი, ლიტვა; ³რეგიონული დიაგნოსტიკური ცენტრი, კლინიკური დიაგნოსტიკის ლაბორატორია, ალმატი, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შერეული უროგენიტალური ინფექციების გავრცელების და მიკოპლაზმებისა და ურეაპლაზმების ანტიბიოტიკებისადმი მგრძობელობის განსაზღვრა მცირე მენჯის ღრუს ანთებითი დაავადებების მქონე რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.

კვლევის მასალას წარმოადგენდა ბიომასალის 4720 ნიმუში, მიღებული ცერვიკული არხის და ურეტრის გამონაფხეკისგან რეპროდუქციული ასაკის 2360 ქალიდან მცირე მენჯის ღრუს ანთებითი დაავადებებით (2 ნიმუში თითოეული ქალიდან).

2360 ნიმუშში მულტიპლექსური პჯრ-ანალიზის მეთოდით განისაზღვრა *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* და *Gardnerella vaginalis*. დანარჩენი 2360 ნიმუში შესწავლილია კულტურალური მეთოდით. კულტივირება, იდენტიფიკაცია და უროგენიტალური მიკოპლაზმებისა და ურეაპლაზმების ანტიბიოტიკებისადმი მგრძობელობის განსაზღვრა ჩატარდა კომერციული ნაკრებების გამოყენებით.

ბიომასალის 2360 ნიმუშის პჯრ-ანალიზით კვლევისას ქალებში მცირე მენჯის ღრუს ანთებითი დაავადებებით ყველაზე ხშირად განისაზღვრა ბაქტერიული ვაგინოზი - 883 (37,4%), *Chlamydia trachomatis* - 196 (8,3%), *Trichomonas vaginalis* - 28 (1,2%).

უროგენიტალური მიკოპლაზმებისა და ურეაპლაზმების კულტივირებამ და იდენტიფიკაციამ ბიოქიმიური მარკერების გამოყენებით 543 (23,0%) ქალში გამოავლინა *Ureaplasma spp.*, 179 (0,7%) ქალში კი - *Mycoplasma hominis*. შერეული ინფექციებით ქალების რაოდენობამ (დადებითი შედეგები *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma spp.* და *Mycoplasma hominis*-ზე) შეადგინა 112 (4,7%).

ანტიბიოტიკომგრძობელობის კვლევით ნაჩვენებია, რომ *Ureaplasma spp.*-ის და *Mycoplasma hominis*-ის შტამების უმეტესობა ავლენს მაღალ მგრძობელობას ტეტრაციკლინის ჯგუფის ანტიბიოტიკების, განსაკუთრებით - დოქსიციკლინის მიმართ.

HISTOPATHOLOGICAL, PROLIFERATIVE, APOPTOTIC AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF VARIOUS TYPES OF LEIOMYOMAS

Kiknadze T., Tevdorashvili G., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Uterine leiomyomas (also called myomas and fibroids) are benign lesions of uterine myometrial tissue composed of smooth muscle cells, vascular smooth-muscle cells, fibroblasts and extracellular matrix (ECM) [1]. They are the most common tumours in females, with an estimated cumulative incidence of nearly 70% among white women by the age of 50 [2]. Uterine leiomyomas decrease the quality of life by causing significant morbidity among women of reproductive age. The related symptoms are heavy and prolonged menstrual bleeding, anaemia secondary to bleeding, pelvic pain and pressure, reduced fertility and other pregnancy complications [3]. Histologically various types of leiomyoma's can be differentiated, including classic leiomyoma, cellular leiomyoma, epithelioid leiomyoma, bizarre cell/atypical leiomyoma and others [4]. Malignant transformation of leiomyoma's to leiomyosarcoma is rare, however can occur [5].

It has been shown that sex steroid hormone oestrogen plays an important role in the pathogenesis of leiomyoma [6]. Particularly, oestrogen upregulates several genes which cause leiomyoma formation [6]. These genes include growth factors, collagens and oestrogen and progesterone receptors (ERs and PRs) [6]. The balance between cell proliferation and cell death plays an important role in the formation and development of tumors including leiomyoma [7]. It has been also shown that progesterone has a mitogenic effect on leiomyoma cells [8]. Previous studies examined the proliferation and apoptotic changes as well as steroid receptor status in leiomyomas. However, these studies included very small sample size and did not include different types of leiomyomas. Therefore, we thought to characterise in detail the proliferation and apoptosis as well as ER and PR expression in different types of leiomyomas, in smooth muscle tumors of uncertain malignancy potential (STUMP) and in leiomyosarcoma.

Material and methods. Formalin fixed and paraffin embedded tissue material was retrieved from the Research, Diagnostic and Teaching Laboratory of Tbilisi State Medical University, Georgia. Altogether 140 cases were included in the study which were distributed into following groups: group I - normal myometrium (n=20), group II-classic leiomyoma (n=69), group III-cellular leiomyoma (n=15), group IV - bizarre cell/atypical leiomyoma (n=22), group V – smooth muscle tumors of uncertain malignancy potential (STUMP) (n=8) and group VI - leiomyosarcoma (n=6).

Histopathological evaluation. Following histomorphological parameters were evaluated in haematoxylin and eosin stained tissue sections: nuclear features, such as nuclear shape (round vs. spindle), nuclear membrane (smooth vs. irregular), nucleoli (absent, small, prominent), perinuclear halos (absent, present), chromatin pattern (hypochromasia vs. hyperchromasia); myometrium characteristics, such as the cellularity, mitotic activity and the tumor margins and the presence of necrosis. In addition, vascularisation was evaluated and number of blood vessels were counted.

Immunohistochemistry. 4 μ FFPE tissue sections were deparaffinized in xylene, rehydrated by using serial dilutions of ethanol (96%, 80%, 70%) and heat mediated antigen retrieval has been performed. Ready to use antibodies against the following antigens were used: Ki67 (K2), cleaved Cas3, ER (6f11) and PR (16) (Novocastra). Staining and visualisation has been performed using Bond polymer refine detection system. The number of positive cells were counted in 20HPF and the following

indexes were made: proliferation index – based on Ki67 labelling, apoptotic index – based on Cas3 labelling, ER index and PR index. Proliferation and apoptosis index 0-10% was considered as low and >10% was considered as high. The ER and PR index 0-10% was considered as low, the index 10-50% was considered as moderate and the index >50% was considered as high.

Comparisons between groups were made using Mann-Whitney U test and correlations were assessed using Spearman's rank correlation. P values <0.05 were considered as a significant. All statistical tests were performed using SPSS software V19.00.

Results and discussion. *Results of histopathological study.* The nuclear shape in normal myometrium in 5/20 (25%) cases was mostly round and in 15/20 (75%) cases were spindle, in classic leiomyoma 29/69 (42%) cases were mostly characterised with round shape nuclei and 40/69 (58%) cases were characterised with spindle nuclei, in cellular leiomyoma 4/15 (26.7%) cases were mostly characterised with round nuclei and 11/15 (73.3%) cases were characterised with spindle nuclei, in bizarre/atypical leiomyoma 8/22 (36.4%) cases were characterised with mostly round nuclei and 16/22 (63.6%) cases were characterised with mostly spindle shape nuclei. In STUMP 3/8 (37.5%) cases were characterised with mostly round nuclei and 5/8 (62.5%) cases were characterised with mostly spindle nuclei. Nuclear membranes were smooth in all cases (100%) of normal myometrium, classic leiomyoma and cellular leiomyoma, in cases of bizarre/atypical leiomyoma 17/22 (77.3%) cases were characterised with smooth nuclear membrane and irregular nuclear membranes were present in 5/22 (22.7%) cases. In STUMP 2/8 (25%) cases were characterised with smooth nuclear membranes and 6/8 (75%) cases were characterised with irregular nuclear membranes. In all 6/6 (100%) cases of leiomyosarcoma nuclear membranes were irregular. Nucleoli were absent in all cases of normal myometrium and classic leiomyoma. In cellular leiomyoma nucleoli were absent in 11/15 (73.3%) cases and small size nucleoli were present in 4/15 (26.7%) cases. In bizarre/atypical leiomyoma small nucleoli were present in 4/22 (18.2%) cases and prominent nucleoli were present in 18/22 (81.8%) cases. In STUMP small nucleoli were present in 2/8 (25%) cases and prominent nucleoli were present in 6/8 (75%) cases. In leiomyosarcoma prominent nucleoli were present in all 6/6 (100%) cases. Perinuclear halos were absent in all cases of normal myometrium, classic leiomyoma and cellular leiomyoma. In bizarre/atypical leiomyoma perinuclear halos were absent in 5/22 (22.7%) cases and it was present in 17/22 (77.3%) cases. Perinuclear halos were absent in all cases of STUMP and leiomyosarcoma. Hypochromasia was present in all cases of normal myometrium and classic leiomyoma. In cellular leiomyoma hypochromasia was present in 12/15 (80%) cases and hyperchromasia was present in 3/15 (20%) cases. In bizarre/atypical leiomyoma hypochromasia was present in 12/22 (54.5%) cases and hyperchromasia was present in 10/22 (45.5%) cases. In STUMP hypochromasia was present in 3/8 (37.5%) cases and hyperchromasia was present in 5/8 (62.5%) cases. In leiomyosarcoma hypochromasia was present in 1/6 (16.7%) cases and hyperchromasia was present in 5/6 cases (83.3%).

The normal myometrium was characterised mainly with low cellularity in 15/20 (75%) cases and 5/20 (25%) cases of normal myometrium was characterised with moderate cellularity. In classic leiomyoma 12/69 (17.4%) cases were characterised with

low cellularity and 57/69 (82.6%) cases were characterised with moderate cellularity. In cellular leiomyoma all 15/15 (100%) cases were characterised with high cellularity. In bizzare/atypical leiomyoma 17/22 (77.3%) cases were characterised with moderate cellularity and 5/22 (22.7%) cases were characterised with high cellularity. All 8/8 (100%) cases of STUMP and 6/6 (100%) cases of leiomyosarcoma were characterised with high cellularity. Mitotic count was less than 5 at 10HPF in all 20/20 (100%) cases of normal myometrium, 69/69 (100%) cases of classic leiomyoma and 15/15 (100%) cases of cellular leiomyoma. In bizzare/atypical leiomyoma 7/22 (31.8%) cases were characterised with ≤ 5 mitotic figures and 15/22 (68.2%) cases were characterised with >5 mitotic figures. In STUMP 3/8 cases were characterised with ≤ 5 mitotic figures and 5/8 cases were characterised with >5 mitotic figures. All 6/6 (100%) leiomyosarcomas were characterised with the presence of >5 mitotic figures. Tumor margins were smooth in 69/69 (100%) cases of classic leiomyoma, 15/15 (100%) cases of cellular leiomyoma and 22/22 (100%) cases of bizzare/atypical leiomyoma. Tumor margins were smooth in 3/8 (37.5%) cases of STUMP and tumor margins were irregular in 5/8 (62.5%) cases of STUMP. Tumor margins were irregular in 6/6 (100%) cases of leiomyosarcoma.

Necrosis were absent in all 20/20 (100%) cases of normal myometrium, 69/69 (100%) cases of classic leiomyoma, 15/15 (100%) cases of cellular leiomyoma and 22/22 (100%) cases of bizzare/atypical leiomyoma. In cases of STUMP necrosis were absent in 2/8 (25%) cases, low grade necrosis was present in 1/8 (12.5%) case, moderate grade necrosis was present in 4/8 (50%) cases and high grade necrosis was present in 1/8 (12.5%) case. In leiomyosarcoma moderate grade necrosis was present in 2/6 (33.3%) cases and high grade necrosis was present in 4/6 (66.7%) cases. In nor-

mal myometrium low vascularisation was present in 16/20 (80%) cases and moderate vascularisation was present in 4/20 (20%) cases. In classic leiomyoma low vascularisation was present in 42/69 (60.9%) cases and moderate vascularisation was present in 27/69 (39.1%) cases. In cellular leiomyoma low vascularisation was present in 7/15 (46.7%) cases and moderate vascularisation was present in 8/15 (53.3%) cases. In STUMP moderate vascularisation was present 3/8 (37.5%) cases and high vascularisation was present in 5/8 (62.5%) cases. In leiomyosarcoma moderate vascularisation was present in 1/6 (16.7%) cases and high vascularisation was present in 5/6 (83.3%) cases.

Results of immunohistochemical study. The mean proliferation index, based on Ki67 staining was distributed as following: in normal myometrium it was 1.3 ± 0.4 , in classic leiomyoma mean proliferation index was 2.9 ± 1.1 , in cellular leiomyoma it was 7.5 ± 2.5 , in bizzare/atypical leiomyoma it was 10.1 ± 1.9 , in STUMP mean proliferation index was 18.7 ± 6.9 and in leiomyosarcoma it was 38.9 ± 11.1 . The mean apoptotic index, based on Cas3 staining, in normal myometrium was 0.7 ± 0.3 , in classic leiomyoma it was 6.8 ± 2.2 , in cellular leiomyoma it was 9.8 ± 2.3 , in bizzare/atypical leiomyoma it was 12.2 ± 3.9 , in STUMP mean apoptotic index was 8.6 ± 4.2 and in leiomyosarcoma mean apoptotic index was 3.9 ± 2.1 . The mean ER index in normal myometrium was 75 ± 15 , in classic leiomyoma it was 68.2 ± 11.8 , in cellular leiomyoma it was 56.5 ± 14.5 , in bizzare/atypical leiomyoma it was 48.3 ± 11.7 , in STUMP the mean ER index was 41.8 ± 8.2 and in leiomyosarcoma mean ER index was 32.1 ± 7.9 . The PR index in normal myometrium was 85.2 ± 4.8 , in classic leiomyoma it was 74.6 ± 5.4 , in cellular leiomyoma it was 59.4 ± 10.6 , in bizzare/atypical leiomyoma it was 48.7 ± 11.3 , in STUMP the mean PR index was 45.1 ± 4.9 and in leiomyosarcoma mean PR index was 37.8 ± 7.2 .

Table 1. The distribution of nuclear characteristics in groups

	Nuclear Shape		Nuclear Membrane		Nucleoli			Perinucleoli Halos		Chromatin Pattern		Total N
	Round	Spindle	Smooth	Irregular	Absent	Small	Prominent	Absent	Present	Hypo-chromasia	Hyper-chromasia	
Normal myometrium	5	15	20	0	20	0	0	20	0	20	0	20
Classic LM	29	40	69	0	69	0	0	69	0	69	0	69
Cellular LM	4	11	15	0	11	4	0	15	0	12	3	15
Bizzare/Atypical LM	8	16	17	5	0	4	18	5	17	12	10	22
STUMP	3	5	2	6	0	2	6	8	0	3	5	8
High grade LMS	na	na	0	6	0	0	6	6	0	1	5	6

Table 2. The distribution of myometrium characteristics in groups

	Cellularity			Mitotic count (10HPF)		Tumor Margins		Necrosis		Total N
	Low	Moderate	High	≤ 5	>5	Smooth	Irregular	Absent	Present	
Normal myometrium	15	5	0	20	0	na	na	na	na	20
Classic LM	12	57	0	69	0	69	0	69	0	69
Cellular LM	0	0	15	15	0	15	0	15	0	15
Bizzare/Atypical LM	0	17	5	7	15	22	0	22	0	22
STUMP	0	0	8	3	5	3	6	0	7	8
High grade LMS	0	0	6	0	6	0	6	0	6	6

Table 3. The distribution of necrosis and vascularisation in groups

	Necrosis				Vascular index			Total N
	Absent	Low	Moderate	High	Low	Moderate	High	
Normal myometrium	20	0	0	0	16	4	0	20
Classic LM	69	0	0	0	42	27	0	69
Cellular LM	15	0	0	0	7	8	0	15
Bizzare/Atypical LM	22	0	0	0	5	17	0	22
STUMP	2	1	4	1	0	3	5	8
LMS	0	0	2	4	0	1	5	6

Table 4. Distribution of proliferation index (Ki67), apoptotic index (Cas3) and ER index and PR index in different types of uterine leiomyomas

	Ki 67	CAS3	ER	PR	Total N
Normal myometrium	1.3±0.4	0.7±0.3	75±15	85.2±4.8	20
Classic LM	2.9±1.1	6.8±2.2	68.2 ±11.8	74.6±5.4	69
Cellular LM	7.5±2.5	9.8±2.3	56.5 ±14.5	59.4±10.6	15
Bizarre/Atypical LM	10.1±1.9	12.2±3.9	48.3±11.7	48.7±11.3	22
STUMP	18.7±6.9	8.6±4.2	41.8±8.2	45.1±4.9	8
LMS	38.9±11.1	3.9±2.1	32.1 ±7.9	37.8±7.2	6

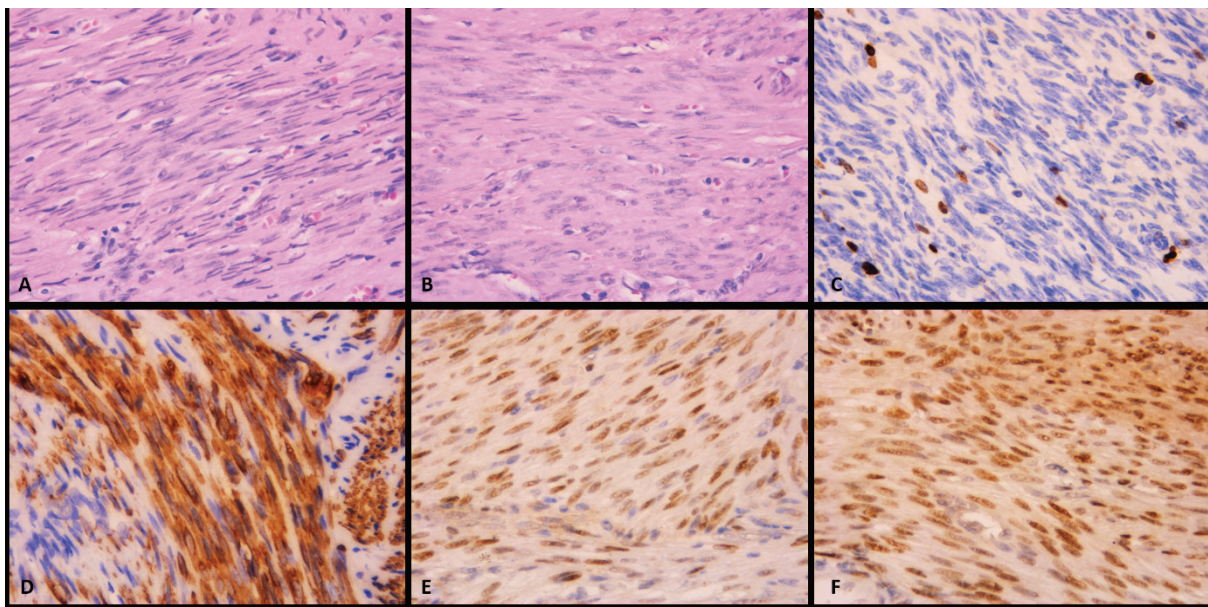
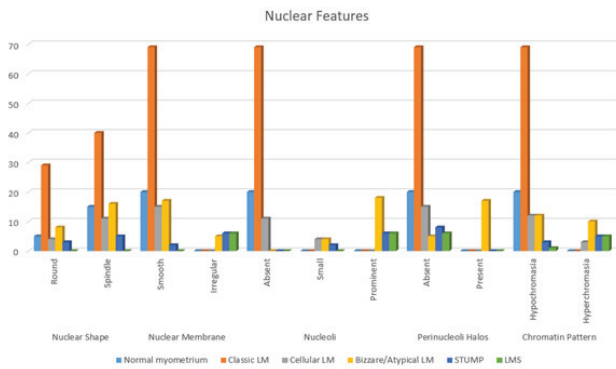


Fig. 1. A. Classic leiomyoma with predominance of spindle shaped nuclei, B. classic leiomyoma with predominance of round cell nuclei, C. Ki67 expression, D. Cas3 expression, E. ER expression, F. PR expression

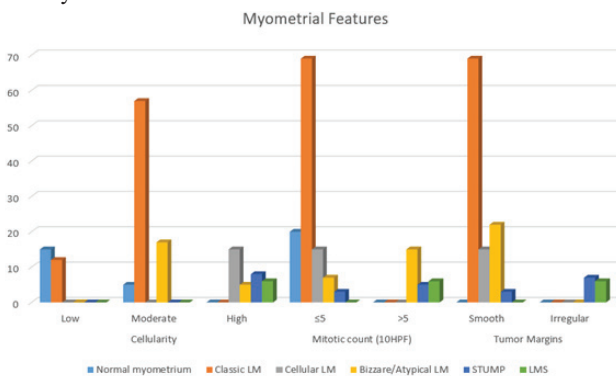
The distribution of nuclear features shows that there is the presence of both spindle and round shape nuclei in all types of leiomyomas. However, cell nuclei are mostly represented with spindle shape. Nuclear membranes are also smooth in all cases of two types of leiomyomas, including classic and cellular. With regards to bizzare/atypical leiomyoma 77.3% cases were characterised with smooth nuclear membrane, whilst 22.7% cases were characterised with irregular nuclear membranes. In 25% of STUMP nuclear membranes were regular whilst in 75% of STUMP nuclear membranes were irregular. Nucleoli were absent in all cases of classic leiomyoma. In cases of cellular leiomyoma 73.3% of cases were characterised with the absence of nucleoli, whilst 26.7% cases were characterised with the pres-

ence of small nucleoli. In bizzare/atypical leiomyoma all cases were characterised with the presence of nucleoli, from which 18.2% cases were characterised with the presence of small and 82.8% cases were characterised with the presence of prominent nucleoli. However, 25% of cases in STUMP were characterised with the presence of small nucleoli, whilst all other cases of STUMP and leiomyosarcomas were characterised with the presence of prominent nucleoli. Perinuclear halos were present only in cases of bizzare/atypical leiomyomas, in 77.3% of cases. Hyperchromasia was not present in any of the cases of classic leiomyoma. In cellular leiomyoma hyperchromasia was present only in 20% of cases and in bizzare/atypical leiomyoma in 45.5% of cases.

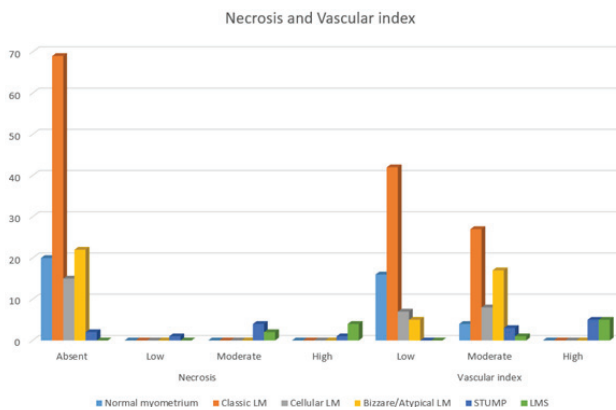


Graph 1. The distribution of nuclear characteristics in groups

The highest cellularity was seen in cellular leiomyomas in bizarre/atypical leiomyoma in STUMP and in leiomyosarcoma. The highest number of mitotic figures was seen in bizarre/atypical leiomyomas in STUMP and in leiomyosarcoma. Tumor margins were irregular in most cases of STUMP and in all cases of leiomyosarcoma.



Graph 2. The distribution of myometrial features in groups

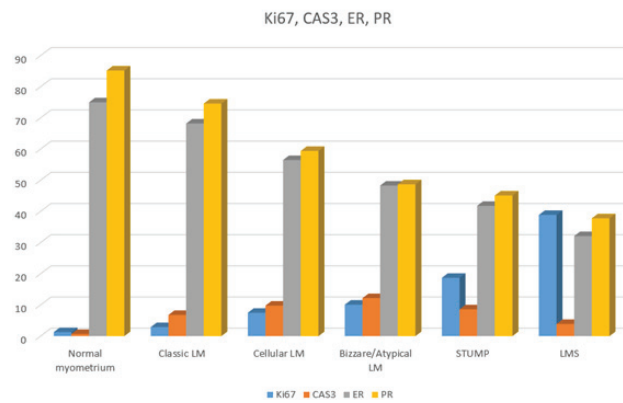


Graph 3. Distribution of necrosis and vascular index in groups

Necrosis were absent in all types of leiomyomas and it was present in STUMP and in leiomyosarcoma. In STUMP there was mostly moderate degree of necrosis present, whilst in leiomyosarcomas there was mainly a high degree of necrosis present. Vascular index was varied from low to moderate in normal myometrium, in classic leiomyoma, in cellular leiomyoma and in bizarre/atypical leiomyoma, whilst vascular index was varied between moderate and high in STUMP and in leiomyosarcoma.

The mean proliferation index was lowest in normal myometrium and in classic leiomyoma, whilst it was significantly increased in bizarre/atypical leiomyoma, in STUMP and in

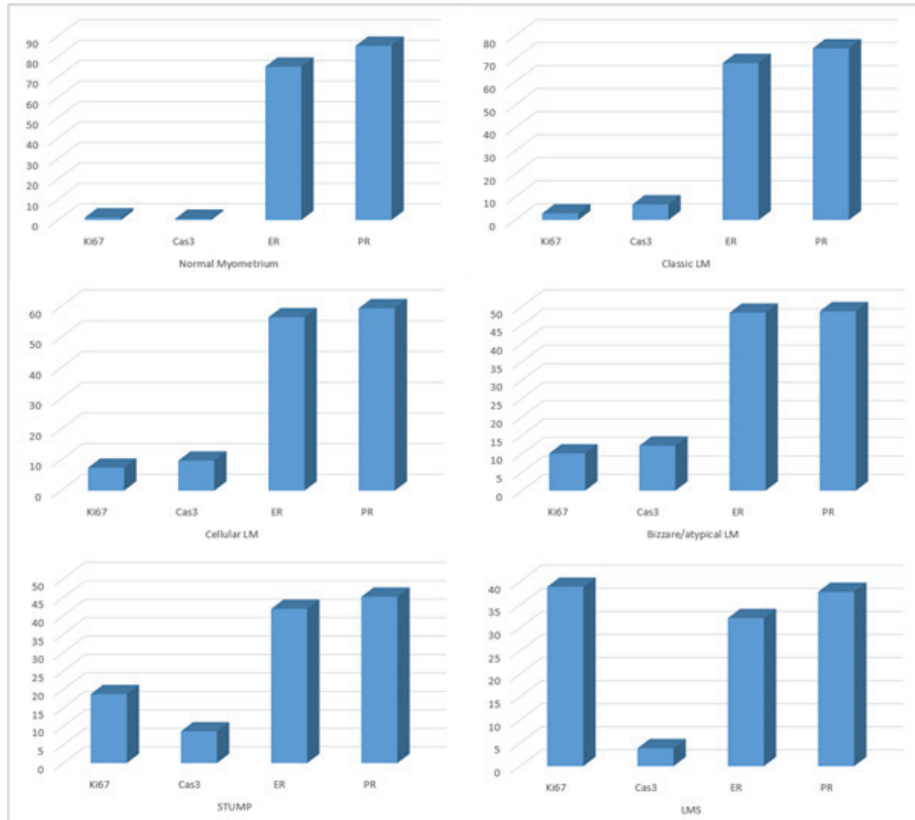
leiomyosarcoma. Apoptotic index was lowest in normal myometrium, followed by leiomyosarcoma. The highest apoptotic index was seen in bizarre/atypical leiomyoma. ER and PR index was highest in normal myometrium. It was also high in classic and cellular leiomyoma. ER and PR index was moderate in bizarre/atypical leiomyoma in STUMP and in leiomyosarcoma. However, the ER and PR index was lowest in the later.



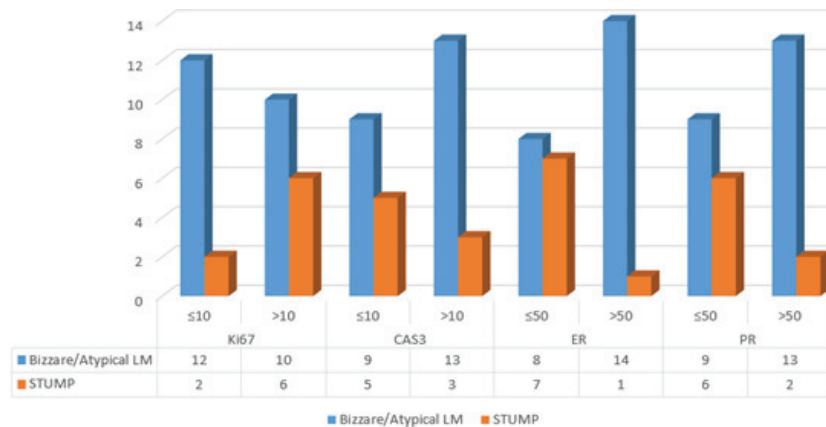
Graph 4. The distribution of Ki67, Cas3, ER and PR in groups

The evaluation of studied markers in separate groups showed that in normal myometrium, both apoptotic and proliferation index is low. On the other hand, in normal myometrium ER and PR expression is high. The latter is slightly higher than ER expression. In classic leiomyoma apoptotic and proliferation indexes are also low. However, they are slightly higher than in normal myometrium. ER and PR indexes are high in classic leiomyoma. Proliferation index and apoptotic index are again low in cellular leiomyoma. However, they are higher compared to normal myometrium and classic leiomyoma. ER index and PR index are relatively lower compared to normal myometrium and classic leiomyoma. In bizarre/atypical leiomyoma proliferation index is low and apoptotic index is high. ER and PR indexes are moderate. In STUMP proliferation index is low, whilst apoptotic index is high. ER index and PR indexes are relatively lower. In leiomyosarcoma proliferation index is highest and the apoptotic index is lowest.

More detailed analysis of immunohistochemical markers indicated that in bizarre/atypical leiomyomas and in STUMP there were two separate groups identifiable. 12/22 (54.5%) cases of bizarre/atypical leiomyomas were characterised with low (≤ 10) proliferation index, whilst 10/22 (45.5%) of bizarre/atypical leiomyomas were characterised with high (> 10) proliferation index. Similarly, 9/13 (69.2%) of bizarre/atypical leiomyomas were characterised with low (≤ 10) apoptotic index and 13/22 (30.8%) bizarre/atypical leiomyomas were characterised with high (> 10) apoptotic index. ER index was ≤ 50 in 8/22 (36.4%) cases of bizarre/atypical leiomyomas and ER index was high in 14/22 (63.6%) cases of bizarre/atypical leiomyomas. PR index was ≤ 50 in 9/22 (40.9%) in bizarre/atypical leiomyomas and > 50 in 13/22 (59.1%) atypical leiomyomas. In STUMP 2/8 (25%) cases were characterised with low proliferation index and 6/8 (75%) cases were characterised with high proliferation index. 5/8 (62.5%) cases of STUMP were characterised with low apoptotic index and 3/8 (37.5%) cases of STUMP were characterised with high apoptotic index. ER index was ≤ 50 in 7/8 (87.5%) cases of STUMP and was > 50 in 1/8 (12.5%) case of STUMP. PR index was ≤ 50 in 6/8 (75%) cases of STUMP and > 50 in 2/8 (25%) cases of STUMP.



Graph 5. The distribution of studied markers and indexes in normal myometrium, classic leiomyoma, cellular leiomyoma, bizzare/atypical leiomyoma, STUMP and in LMS



Graph 6. The distribution of proliferation, apoptotic, ER and PR index in bizzare/atypical leiomyoma and in STUMP

Previously published literature investigated the proliferation markers and hormone receptors in smooth muscle tumors. However, the studies characterising different types of leiomyomas, STUMP and leiomyosarcoma are extremely limited. Petrovic et al., didn't found reactivity of Ki-67 in leiomyomas [9], Mayerhofer et al. found reactivity of Ki-67 in one tenth (2/25) of leiomyomas [10]. In our study, we found the minimal immunoreactivity for Ki67 in all three types of leiomyomas. Mayerhofer et al. didn't found Ki-67 reactivity (0/22) in STUMP [10]. Petrovic and colleagues Ki67 reactivity for Ki-67 in three fifths (14/18) of STUMP [9]. Which is similar to our findings, in our study we have found the moderate Ki67 immunoreactivity in our STUMP cases. Amada and colleagues found 3.6% reactivity for Ki67 in nine tenths (21/24) of leiomyosarcoma and 15% immunoreactivity for Ki67 in three fifth (14/24) of leiomyosarcoma [11].

With the difference from previous studies Ki67 immunoreactivity was relatively higher in our leiomyosarcoma group, with the mean positivity of 38.9%.

According to Dixon at al., apoptosis does not represent a prominent feature of the uterine leiomyomas, investigated by markers such as BCL2 and Bax [7]. To the best of our knowledge we are first who investigated apoptosis using Cas3 expression in leiomyoma tissues. In our study we also did not find an increased apoptotic potential in leiomyoma cases. However, apoptotic potential measured by Cas3 was relatively higher compared to normal myometrium and leiomyosarcoma.

Similar to our study results, Hewedy and colleagues found that the expression of PR was significantly decreased in patients with leiomyosarcoma, compared to leiomyoma [12]. Azimpouran and colleagues also found that ER and PR expression was inversely

correlated with the malignancy potential of uterine leiomyomas [13] which is in line of our study results. We have also found that ER and PR expression is higher in classic and cellular leiomyoma whilst in more atypical variants it is decreased and ER and PR expression is minimal in STUMP and in leiomyosarcoma.

Conclusions. Histopathological parameters mainly correlate with the degree of malignancy except two bizzare/atypical leiomyoma and STUMP, where two distinct subgroups could be identified. In bizzare/atypical leiomyoma 31% of cases are characterised with the features of classic leiomyoma, whilst rest of the cases reveal more atypical phenotype. In STUMP 37.5% of cases are characterised with the features of atypical leiomyomas, whilst rest of the cases are more similar to leiomyosarcomas.

The results of immunohistochemical study also revealed that half of bizzare/atypical leiomyomas are characterised with low proliferation index, high apoptotic index and high ER and PR index, whilst another half is characterised with high proliferation index, low apoptotic index and low ER and PR index. Similarly, part of the STUMP cases are characterised with low proliferation index, high apoptotic index, high ER and PR index and whilst part of the cases are characterised with high proliferation index, low apoptotic index and low ER and PR index.

The results of histopathological and immunohistochemical study indicate that these two entities represent the heterogeneous group of diseases, which might be the explanation of their different prognosis. Presented histopathological and immunohistochemical features should be considered in the diagnosis of myometrial smooth muscle tumors.

REFERENCES

1. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil. Steril.* 2007; 87(4): 725–736.
2. Harmon Q.E. The burden of uterine fibroids: a search for primary and secondary prevention. *Fertility and sterility* 2019; 111(1): 50–51.
3. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 9(4): 24–435.
4. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. 2014.
5. Al Ansari A.A., Al Hail F.A., Abboud E. Malignant transformation of uterine leiomyoma,” *Qatar Med. J.* 2013; 2012(2): 71–74.
6. Reis F.M., Bloise E., Ortiga-Carvalho T.M. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 34:13–24.
7. Dixon D. et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch.* 2002; 441(1): 53–62.
8. Kim J.J., Sefton E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 358(2): 223–231.
9. Petrovic D., Babic D., Forko J.I., Martinac I. Expression of Ki-67, P53 and progesterone receptors in uterine smooth muscle tumors. *Diagnostic value. Coll. Antropol.* 2019; 34(1): 93–97.
10. Mayerhofer K., Lozanov P., Bodner K., Bodner-Adler B., Kimberger O., Czerwenka K. Ki-67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2004; 83(11): 1085–1088.
11. Amada S., Nakano H., Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma versus bizarre and cellular leiomyomas of the uterus: a comparative study based on the MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen indices, p53 expression, DNA flow cytometry, and muscle spe-

cific actins. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1995; 14(2): 134–142.

12. Hewedi I.H., Radwan N.A., Shash L.S. Diagnostic value of progesterone receptor and p53 expression in uterine smooth muscle tumors. *Diagn. Pathol.* 2012; 7: 1.

13. Azimpouran M., Vazifekhah S., Piri R., Naghavi-Behzad M. Immunohistochemical profile of uterine leiomyomas; a comparison between different subtypes. *Niger. Med. J.* 2016; 57(1): 54–58.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL, PROLIFERATIVE, APOPTOTIC AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF VARIOUS TYPES OF LEIOMYOMAS

Kiknadze T., Tevdorashvili G., Muzashvili T., Gachechiladze M., Burkadze G.

Tbilisi State Medical University, Georgia

Uterine leiomyomas decrease the quality of life by causing significant morbidity among women of reproductive age. Histologically various types of leiomyoma’s can be differentiated. We have analysed the histopathological, proliferation, apoptotic and hormonal profile in different types of leiomyomas. Study included altogether 140 cases distributed into following groups: group I – normal myometrium (20 cases), group II-classic leiomyoma (69 cases), group III-cellular leiomyoma (15 cases), group IV - bizarre cell/atypical leiomyoma (22 cases), group V – smooth muscle tumors of uncertain malignancy potential (STUMP) (8 cases) and group VI - leiomyosarcoma (6 cases). Together with classic histopathological features such as nuclear atypia, cellularity, presence of mitoses, vasculature and necrosis, immunohistochemical phenotype using antibodies against Ki67, Cas3, ER and PR were analysed. The results of our study showed that leiomyomas are characterised with variable histopathological and immunohistochemical phenotype. Especially, two entities, bizzare/atypical leiomyoma and STUMP, which can be divided into two subgroups according to the presence of the degree of atypia and the expression of proliferation, apoptosis and hormonal markers, which might be the explanation of their different prognosis. Presented histopathological and immunohistochemical features should be considered in the diagnosis of myometrial smooth muscle tumors.

Keywords: leiomyoma, proliferation, apoptosis, bizzare cell, leiomyosarcoma.

РЕЗЮМЕ

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ, ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ, АПОПТОЗНАЯ И ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ЛЕЙОМИОМ

Кикнадзе Т.Г., Тевдорашвили Г.Г., Музашвили Т.З., Гачечиладзе М.Г., Буркадзе Г.М.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Лейомиомы матки существенно ухудшают качество жизни женщин репродуктивного возраста. Различают несколько гистологических подтипов лейомиом. Изучались гистопатологическая, пролиферативная, апоптозная и гормональная характеристики различных типов лейомиом. Исследование

включало 140 случаев, которые были распределены в следующих группах: I группа – нормальный миометрий (n=20), II группа – классическая лейомиома (n=69), III группа – клеточная лейомиома (n=15), IV группа – бизарная/атипичная лейомиома (n=22), V группа – гладкомышечные опухоли с неопределённым потенциалом злокачественности (n=8), VI группа – лейомиосаркомы (n=). Наряду со стандартным гистопатологическим исследованием, определяющим характеристику ядерной атипичности, количество митозов, клеточный состав, васкуляризацию и количество некрозов, изучены следующие иммуногистохимические маркеры: Ki67, Cas3, ER и PR.

Результаты исследования показали, что лейомиомы характеризуются разнообразным гистопатологическим и иммуногистохимическим фенотипом. Особенно 2 нозологии – бизарная/атипичная лейомиома и гладкомышечные опухоли с неопределённым потенциалом злокачественности, в которых по степени атипичности, пролиферации, апоптоза и экспрессии гормональных рецепторов можно выделить 2 группы, что позволяет объяснить различное прогностическое поведение этих повреждений. При диагностике гладкомышечных повреждений необходимо учитывать данные гистопатологические и иммуногистохимические параметры.

რეზიუმე

სხვადასხვა ტიპის ლეიომიომების ჰისტოპათოლოგიური, პროლიფერაციული, აპოპტოზური და ჰორმონული მახასიათებლები

თ.კიკნაძე, გ.თევდორაშვილი, თ.მუზაშვილი, მ.განჩილაძე, გ.ბურკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

საშვილოსნოს ლეიომიომები მნიშვნელოვნად ამცირებენ რეპროდუქციული ასაკის ქალების ცხოვრების ხარისხს. არსებობს ლეიომიომების რამდენიმე ჰისტოლოგიური ქვეტიპი. ჩვენ შევისწავლეთ სხვადასხვა ტიპის ლეიომიომების ჰისტოპათოლოგიური, პროლიფერაციული, აპოპტოზური და ჰორმონული მახასიათებლები. კვლევა მოიცავდა 140 შემთხვევას, რომლებიც განაწილებული იყო საკვლევ ჯგუფებში: I ჯგუფი – ნორმალური მიომეტრიუმი (n=20), II ჯგუფი – კლასიკური ლეიომიომა (n=69), III ჯგუფი – უჯრედული ლეიომიომა (n=15), IV ჯგუფი – ბიზარული/ატიპური ლეიომიომა (n=22), V ჯგუფი – გლუკუნოვანი სიმსივნეები გაურკვეველი ავთვისებიანობის პოტენციალით (n=8) და VI ჯგუფი – ლეიომიოსარკომები (n=6). სტანდარტულ ჰისტოპათოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად, როგორცაა ბირთვული ატიპიის მახასიათებლები, მიტოზების რაოდენობა, უჯრედულობა, ვასკუ-

ლარიზაცია და ნეკროზების რაოდენობა, შესწავლილია იმუნოჰისტოქიმიური მარკერები Ki67, Cas3, ER და PR.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ლეიომიომები ხასიათდებიან მრავალფეროვანი ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური ფენოტიპით, ხოლო ორი ნოზოლოგია - ბიზარული/ატიპური ლეიომიომა და გლუკუნოვანი სიმსივნეები გაურკვეველი ავთვისებიანობის პოტენციალით, რომლებშიც შესაძლებელია ორი ჯგუფის გამოყოფა ატიპიის ხარისხის და პროლიფერაციის, აპოპტოზის და ჰორმონული რეცეპტორების ექსპრესიის გათვალისწინებით, რითაც აიხსნება ამ დაზიანებების განსხვავებული პროგნოზული ქცევა. ავტორებს მიზანშეწონილად მიანიათ, რომ მოცემული ჰისტოპათოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პარამეტრები გათვალისწინებული იყოს საშვილოსნოს გლუკუნოვანი დაზიანებების დიაგნოსტიკაში.

ANTIHYPERTENSIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF EPOXYEICOSATRIENOIC ACID ANALOGS AND SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE INHIBITORS (REVIEW)

Papiashvili N., Gongadze N., Bakuridze A., Bakuridze K.

Tbilisi State Medical University, Departments of Pharmaceutical Technology and Medical Pharmacology, Georgia

Arterial hypertension (AH) is a major risk factor for the development of heart failure, coronary artery disease, renal failure, and stroke [6,23,30,37,53]. Despite of successful hypotensive therapies with first line group of antihypertensive drugs – angiotensin converting enzyme inhibitors, beta – blocking agents, diuretics and vasodilators [17,42] the morbidity and lethal outcome concerning AH still remains a large

challenge for health professionals [42,55]. A new insight for proper treatment of AH and it's complications is to reveal a new mechanisms involving in the regulation of vascular tone and consequently arterial pressure [12,35]. In last years a great interest of investigators was directed to epoxygenas-eproducts of arachidonicacide metabolism-5,6-,8,9-,11,12-, and 14,15-regioisomeric eicosatrienoicacides (EETs). These

compounds possess a wide spectrum of biological activity in different organs implicated in the regulation of arterial pressure (AP), including vascular endothelium, heart and kidney [8,10,12,24,35,47,77]. EETs named as endothelial derived hyperpolarizing factors are produced in vascular endothelium cells through stimulation of the smooth muscle large conductance Ca^{2+} activated K^{+} channels [25,34,78]. They may exert vasodilatory action in different vascular beds, which is decreased by an enzyme [10,37] soluble epoxide hydrolase (sEH), converting EETs to less active compounds [31,36,37] dihydroxyeicosatrienoic acids (DHETs). Rapid conversion of EETs to DHETs by sEH limits their pharmacological activity [36]. For this reason, currently it is stimulated the synthesis of EETs analogs and sEH inhibitors providing the corresponding stability and therapeutic effectiveness [10,35]. EETs function as autocrine or paracrine agents and characterized by vasodilation, reduction in salt and fluid retention leading to diminution in circulating blood volume [70]. Apart from antihypertensive properties [24] EETs also provide anti-inflammatory effect on vascular system [64] and profibrinolytic activity manifesting cardioprotective potential [59,70,72].

In experimental and clinical studies EETs showed beneficial influence in hypertensive states. [10,36,54]. They alleviate vascular endothelium function associated with reduction of inflammation and increased Na^{+} elimination prevented cardiovascular and renal complication accompanied AH [36,37]. In animals studies using Dahl – salt-sensitive (Dss) hypertensive rats EETs analogues displayed renoprotective effect, reducing mRNA expression of tumor growth factor – β as well as concomitant oxidative stress and fibrotic changes in the heart and kidneys [43]. This positive action was independent of decreasing AP [43]. One plausible explanation regarding less reduction of AP in Dss hypertensive rats is the lack influence of EETs analogs on epithelial Na^{+} transport being very important for natriuretic effect [61,71,76]. Such impaired Na^{+} excretion ability is a characteristic feature for Dssgenetical model of AP (43). The possibility of EETs analogues to produce anti-inflammatory action was also demonstrated in cultured endothelial cells where they significantly decreased tumor necrosis factor alpha (TNF α) induced high level of monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1), which was reversed by EETs antagonist – 14, 15-EEZE [43].

In these experiments EETs analogues reveal vasorelaxant properties by dilation of mesenteric resistance artery which was also antagonized by 14,15-EEZE [43]. In chronic experiments in spontaneously hypertensive rats (SHR) and in rats with Ang II hypertension EETs analogues (EET-A, EET-X) demonstrated preventive action on AP increase after their oral or intraperitoneal (i.p.) administration during 2 weeks [44]. By authors opinion EETs analogues provide vasoprotective effects significantly improving endothelial function and ameliorating vasodilation in response to acetylcholine [44]. Endothelial dysfunction established in hypertensive state aside from high AP may due to impaired vascular vasodilatory components encompassing nitric oxide (NO) system [27]. Such conception was confirmed by using in Ang II hypertensive animals NO-synthase(NOS) inhibitor L-NAME, which reduced vascular dilative response to acetylcholine in mesenteric resistance artery alleviating after EET-A administration [44].

A number of evidence indicates about significant role of sodium retention in the development of Ang II hypertension and

microvascular reactivity. EET-A, 11, 12- EETs demonstrated strong natriuretic action confirming their involvement in renal Na^{+} transport and AP reduction in Ang II hypertension [78]. The relationship between reduced EETs level and blood pressure elevation was described in salt-sensitive hypertension [41,80,81]. In transgenic rats overexpression of human renin and angiotensinogen genes results in AH with diminished renalepoxygenase enzymatic activity and lack of CYP2C11 and CYP2C23 protein levels [35,41]. It was shown the amenability of these enzymes for renal production of 11,12,14,15-EETs in rats and in mice [71], being most important for Na^{+} handling and regulation of AP [79]. For example CYP2c44-/- mice fed with 8% NaCl developed salt-sensitive AH resulting from deficiency in renal EETs generation [11,12,44,71].

One basic mechanism that involved in salt-sensitive hypertension in Cyp 2c 44-/- mice due to reduce EETs levels is linked with ENAC hyperactivity. It was suggested that decreased EETs generation facilitates ENAC hyperactivity and endothelial dysfunction contributing to development of AH [11,12]. A number of experiments confirmed decreased production of EETs in cardiovascular diseases. Obese Zucker rats and animals intaking high-fat diet showed decreased expression of CYP2C11 and CYP2C23 contributing to elevation in AP [79]. This conception was supported by other findings demonstrated decreased plasma EETs content and sEH hyperactivity in persons suffered with atherosclerotic disease [8,78]. In addition, increase level of reactive oxygen species (ROS) in AH may worsen EETs bioavailability and coronary arterioles dilation [46]. These data convincingly indicate about EETs implication in the development and progression of cardiovascular diseases [27,29].

Inflammatory alteration can be considered as significant factor in AH and renal disease [35,81]. It was shown that sEH hyperactivity and reduction in EETs level due to the inflammation and kidney damage was accompanied AH [35]. Renal-related increase in T cell was demonstrated in different models of hypertension. In number of experiments renal-mediated increase in TNF- α was associated with Ang-II hypertension and renal injury [63]. At the same time, increased expression of CYP2C8 or CYP2J2 stimulates mouse endothelial-derived EETs production with reduction in AP, enhanced vasorelaxation and decreased kidney damage in angiotensin- II related high salt AH [35].

Apart from this changes, CYP2C8 and CYP2J2 transgenic mice also were characterized with reduced level of vascular nuclear factor (NF)- κ B and inflammation mediated by endotoxin [19]. These findings are in consistent with data indicating that anti-inflammatory action of EETs is occurred via reduction in NF- κ B activity [58]. Eventually, vascular inflammation and development of kidney damage may associated with a lack generation of EETs or high activity of sEH [2], involving in the mechanism of development of renal injury and AH [19].

sEH is another new target for therapeutic intervention in AH [16,33]. In several models of AH, including SHR and angiotensin-dependent hypertensive animals, sEH inhibitors (sEHI) markedly reduced AP which was associated with anti-inflammatory effects through their influence on the production of COX metabolites [29,37,68].

In addition, in angiotensin-induced salt-sensitive AH sEHI produce beneficial action on kidney injury [28,32,45,81]. In mice with lipopolysaccharide-related systematic inflammations EHI by lowering generation of NO, cytokines and pro-

inflammatory agents markedly increase survival [19]. These data are in agreement with finding suggested that EETs may preclude enhancement of inflammation due to NF- κ B translocation to the nucleus [58]. In studies conducted in mice sEHs showed cardioprotective action related to CYP2J2 overexpression during myocardial ischemia-reperfusion injury [15]. With respect of this positive effect it was established that CYP2J2 transgenic mice characterized with a high expression of the p42/44 mitogen activated protein kinase (MAPK) that followed ischemia and disappeared by addition of MAPK inhibitor during reperfusion period, suggesting about cardioprotective properties of epoxygenase enzymes - CYP2J2(66). These results were supported by other investigations demonstrated that targeted disruption of sEH may improve cardioprotective influence of EETs after ischemia-reperfusion injury [1,57]. It is interesting that by some opinion increasing doses of sEHI do not raise additionally EETs level, because when sEH is largely blocked by preceding doses of sEHI providing maximal effect it's ability concerning further increase in EETs concentration is abolished [66]. In other reports [33] orally administered sEH inhibitor AUDA in high-salt angiotensin-infused hypertensive rats during 2 weeks along with significant decrease in mean arterial pressure markedly lowered microalbumin urinary excretion and macrophage level, suggesting about beneficial renoprotective effect of sEH blockade in salt-sensitive angiotensin-induced hypertension.

In consistent with this findings protective action of sEH another inhibitor CDU which was given to angiotensin hypertensive rats in daily dose -3mg during 10 days, aside from significant reduction in AP markedly diminished glomerular afferent arteriolar diameter reaction to angiotensin. Such ameliorating action of CDU on kidney vascular system was combined with reduction of urinary albumin excretion, being hallmark of renal injury [81].

A few reports [50] also proved alleviating effects of sEHI in other model of AH, using male uninephrectomized (UN) Wistar rats or UN combination with DOCA (deoxycorticosterone acetate) salt hypertension. sEHI-ADU (10mg/kg/d subcutaneously) injected during 2 weeks after surgical procedure revealed preventive action on AP further elevation. Such diminution in AH progression was associated with reduction in heart remodelling, which expressed in lowering of left ventricular weight and in improving of endothelial function.

However, because lack of influence of ADU on inflammatory events and cardiac electrophysiological function the authors postulated [50] about implication of EETs in endothelial dysfunction and AP regulation in DOCA-salt AH.

A number of evidence suggests that shear stress results in vasodilation associated with increased EETs cellular levels and decreased in sEH activity [21,22,48]. EETs demonstrate binding ability to PPAR γ receptor (peroxisome proliferator-activated receptor γ) stimulating it's transcription process in endothelium cells facilitating by sEHI-AUDA [48]. These findings convincingly suggest the existence of close link between EETs and PPAR γ receptors in endothelial cells [49]. At the same time it was shown that sEHI is able to reduce atherosclerotic lesions in descending aortas during concomitant using with Ang II in Apolipoprotein E-deleted mice received atherogenic diet. The resulting data showed an inverse relationship between EETs/DHET ratios and atherosclerotic events, indicating about great significance in declining of sEH activity during development of atherosclerosis [73,74].

These findings are in agreement with in vitro and in vivo experiments that showed increased level of AngII accompanied with enhanced expression of sEH in cardiovascular cells [2,21]. It was postulated that assumingly Ang II via AT-1 receptors activates sEH by involving AP-1 [21]. Aside from this, it is very important the connection between Ang II, sEH, EETs and eNOS/Nopathways in the modulation of vascular tone and consequently AP [21].

A gender-dependent action of sEH was assessed in male and female mice with deletion of sEH [68]. It was established that in male sEH-null animals versus female ones the reduction in renormalization of DHETs from EETs results in more marked diminution in AP. In addition, findings regarding increased elimination of arachidonic acid epoxygenase metabolites in pregnancy-associated AH indicate about important role of sEH activity in the regulation of AP being an attractive target for therapeutic intervention [68]. Age and sex differences in heart of sEH was discovered in null male and female mice. It was shown retained systolic function without hypertrophic alterations in female animals as compared to male ones [68]. Sex differences with respect to sEH was also described in ischemic heart disease [1,38], ischemic brain injury [26] and cardiovascular ageing [15]. Additionally, in aged mice genetic disruption of sEH revealed cardioprotection after development of myocardial infarction [14,15,39].

Inhibition of sEH may preclude coronary artery endothelial dysfunction in AH [7]. In a number of experiments conducted in hypertensive mice with two-kidney-one clip (2 K 1 C) model of renovascular AH elevation in AP was associated with increased expression of sEH and myocardial hypertrophy (MH) as compared with normotensive animals. Administration of sEH inhibitor AUDA given in drinking water (25 mg/L) during 2 weeks in hypertensive animals after 5 weeks of creation of renovascular AH produced hypotensive effect simultaneously decreasing MH and improving coronary artery dilation in response to acetylcholine. These data distinctively showed that inhibition of sEH plays significant role in EETs accumulation and prevention of endothelium dysfunction in cardiovascular diseases [7].

In experiments performed on ren-2 transgenic rats (TGR) with Ang-II induced AH and ischemia-reperfusion myocardial injury was assessed efficacy of treatment with sEHI or EET-A during their separate or combine using [13]. It has been shown that both agents provide the same extent of hypotensive activity despite of separate or simultaneous treatment with these compounds. Lowering in AP was associated with equal decreased in albuminuria and cardiac hypertrophy without any difference between TGR and Hannover Sprague-Dawley rats that served as a controls concerning infarct-size. However separate or combine treatment with sEHI as well as with EET-A by the same degree distinctively reduced life threatening ventricular fibrillation in TGR. At the same time chronic combine treatment with these agents did not exert additional cardioprotective or hypotensive action in Ang-II-induced hypertensive animals [13]. Similar cardioprotective action of sEHI -t-TUCB in isoproterenol-related (ISO) myocardial ischemic damage was demonstrated in male Wistar rats [67]. Preventive administration of t-TUCB in oral different doses -3, 10 and 30 mg/kg body weight during 2 weeks, significantly decreased electrocardiogram (EKG) alterations, such as prolongation of QTc interval, ST segment depression, appearing of pathological Q waves and T-wave inversion. Changes in animals EKG after pretreatment with

t-TUCB were accompanied by significant reduction in serum cardiac biomarkers-creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), intracellular Ca^{2+} levels, oxidative stress events and infarct size as compared with untreated animals. It was suggested about beneficial effect of t-TUCB in prevention of myocardial ischemic injury and its possible usefulness in postischemic period [67]. Cardioprotective action of compound possessed simultaneously EETs and sEH properties (UA-8) was observed in mice Langendorff model of isolated heart subjected to ischemia-reperfusion injury [4,5]. As it was shown perfusion of UA-8 markedly improved the development of left ventricular pressure (LVDP) and significantly decreased of myocardial ischemia-reperfusion injury in contrast to control group of mice and animals after perfusion of 11,12-EET. A EET receptors antagonist 14,15-EEZE lowered cardioprotective effects of UA-8 with respect to postischemic recovery. The cardioprotective action of UA-8 was ascribed to involvement of PI3 K signaling pathways [4,14], that improved mitochondrial function after ischemia-reperfusion injury. Along with this, treatment with UA-8 results in attenuation of caspase-3 activity leading to restriction of apoptotic cell death associated cardiac damage suggesting about significant UA-8 cardioprotective potential [4]. These results are correlated with other report where in young (2 months) and aged (12 months) mice with deletion of the Ephx 2 gene (sEH null) or overexpression of CYP-450 2J2 (CYP J2Tr) was evaluated postischemic cardioprotection using Langendorff model of isolated perfused hearts [15]. In both group of animals cardiac function in postischemic period was restored versus to age matched WT. At the same time improved cardioprotection revealed in young CYP 2J2 Tr mice was disappeared in age animals being recovered only after perfusion of sEH-t-AUCB. By authors opinion, cardioprotection resulting by sEH blockade is related to EETs action in aged mice, while the vanish of cardioprotective action registered in aged CYP 2J2 Tr animals should be attributed to high level of leukotoxin diol (DIHOME) associated oxidative stress and reduced activity of protein phosphatase (PP) [15]. Consistent with this findings high activity of sEH has been established in middle aged and aged rats [18]. A number of evidence suggests, that EPOMES resulting from metabolism of linoleic acid by CYP2J2, after infusion in dose-related manner may significantly lower cardiac contractility and heart rhythm [15]. In the absence of sEH activity such cytotoxic action of EPOMES is lost, because their metabolites, DIHOMEs are responsible for providing of toxic effect [3,82]. It was also established the existence of higher level of 12,13-DIHOME unlike 9,10-DIHOME in the cardiomyocytes obtained from CYP2J2 Tr mice in comparison to WT, indicating that overexpression of CYP2J2 is due to excessive production of regioisomer 12,13-EPOME [66]. A part of studies suggested that the inhibition of protein kinases PI3K, AKT, PKC ϵ and PKA involving in EETs-related signaling pathways may markedly decrease effects producing by EETs [14,61,65,75]. Conversely to this findings a number of evidence [20] suggests about ability of EETs to stimulate PP2A, resulting in dephosphorylation and reduction in activity of AKT, AMPK and ERK [40]. Authors postulate that low PP2A activity along with DIHOME, that are responsible for the formation of ROS, may result in abolishment of cardioprotection observed in aged CYP2J2 Tr mice [15].

In experimental study on rats with stress-sensitive form of AH high transcription level of sEH encoding Ephx 2 gene

was identified in the central (brain stem, hypothalamus) and peripheral (adrenal gland, kidney) organs suggesting the importance of sEH as a new target for therapeutic intervention in stress-induced AH [62]. In agreement with this data the relationship between endothelial dysfunction and stress hormones (epinephrine, β -endorphin, corticotropin releasing hormone) leading to increase production of Endothelin-1 was observed in human microvascular endothelial cells [56]. The vascular protective role of EETs was established in heme-oxygenase (HO) deficiency mice regarding alterations in AP. As it was shown such animals were characterized with reduction in CYP 2C expression and EETs level associated with declining vasodilatory response to acetylcholine and elevated AP [69], indicating about involvement of EETs in the regulation of vascular tone [60].

In conclusion it can be postulated that sEH and EETs are implicated in the alterations of endothelial function being attractive targets for the treatment of different cardiovascular diseases by providing antihypertensive, cardioprotective and antiarrhythmic action.

REFERENCES

1. Aggarwal N.R., Patel H., Mehta L.S., Sanghani R.M., Lundberg G.P. et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles and next steps. // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2018; 11:e004437. Doi:10.1161/circoutcomes.117.004437
2. Ai. D., Fu Y., Guo D. et al. Angiotensin-II-upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 9018-9023
3. Bahaghigat H.K., Darvesh A.M., Sosnowski D.K. and Seubert J.M. Mitochondrial dysfunction and inflammation in heart failure. Novel Roles of Cyp-Derived Epoxy lipids. // *Cells*. 2020; 9:1565. doi:10.3390/cells9071565
4. Batchu S.N., Lee S.B., Qadhi R.S., Chaudhary K.R., El-Sikhry H., Kodela R., Falck J.R. and Seubert J.M. Cardioprotective effect of a dual acting epoxyeicosatrienoic acid analogue towards ischemia-reperfusion injury. // *British J. of Pharmacology*. 2010; 162:897-907. doi:10.1111/J. 1476-5381.2010.01093.x www.brjpharmacol.org.
5. Batchu S.N., Law E., Brocks D.R., Falck J.R., Seubert J.M., Epoxyeicosatrienoic acid prevents postischemic electrocardiogram abnormalities in an isolated heart model. // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2009; 46: 67-74.
6. Barri Y.M. hypertension and kidney diseases : a deadly connection. // *Curr. Hypertension . Rep*. 2008;10:39-45
7. Bellien J., Gao J., Comez E., Henzy J.P., Dautreux B., Bounoure F., Skiba M. et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition Prevents Coronary Endothelial Dysfunction in Mice With Renovascular Hypertension. // *J. Artery Research*. 2010; 4(4):148-148 https://doi.org/10.1016/J. arteryresearch.2010.10.173
8. Bellien J., Joannidis R. Epoxyeicosatrienoic acid pathway in human health and diseases. // *J. of Cardiovascular Pharmacology*. 2013; 61 (3): 188-196. doi: 10.1097/FJC.0b013e318273b007
9. Boron W. F. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Elsevier/Saunders. 2003; ISBN 1-4160-2328-3, p. 108
10. Campbell W.B., Imig J.D., Schmitz J.M., Falck J.R. Orally active epoxyeicosatrienoic acid analogs. // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2017; 70: 211-224
11. Capdevila J.H., Pidkovka N., Mei S., Gong Y., Falck J.R., Imig J.D., et al. The Cyp2C44 epoxygenase regulates epithelial

- lial sodium channel activity and the blood pressure responses to increased dietary salt. // *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 4377-4386
12. Capdevila J., Wang W. Role of cytochrome P-450 epoxygenase in regulating renal membrane transport and hypertension. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2013; 22:163-169
13. Cervenka L., Huskova Z., Kopkan L., Kikerlova S., Sedikova L., Vanourkova Z., Alanova P., et al. Two pharmacological epoxyeicosatrienoic acid-enhancing therapies are effectively antihypertensive and reduce severity of ischemic arrhythmias in rats with angiotension II-dependent hypertension. // *J. of Hypertension.* 2018; 36:1326-1341 doi: 10.1097/HJH.0000000000001708.
14. Chaudhary K.R., Batchu S.N., Das D., Surech M.R. et al. Role of B-type natriuretic peptide in epoxyeicosatrienoic acid-mediated improved postischemic recovery of heart contractile function. // *Cardiovasc. Res.* 2009; 83:362-370.
15. Choudhary K.R., Zordoky B.N.M., Edin M.L., Alsaleh N., El-kadi A.O.S. et al. Differential effects of soluble epoxide hydrolase inhibition and CYP2J2 overexpression on postischemic cardiac function in aged mice. // *Prostaglandins and other lipid mediators.* 2013; 104-105:8-14 <http://dx.doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2012.08.001>
16. Chiamvimonvat N., Ho C.M., Tsai H.J., Hammock B.D. The Soluble Epoxide Hydrolase as a Pharmaceutical Target for Hypertension. // *J. of Cardiovascular Pharmacology.* 2007; 5 (3): 225-237. doi : 10.1097/FJC.0b013e3181506445
17. Chobanian A.V, et al. Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Definition, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. // *Hypertension.* 2003; 42:1206-1256
18. Dai G.P., Escobar Q., Hakala K.W., Lambert J.M., Weintraub S.T., Lindsey M.L. The left ventricle proteome differentiates middle-age and old left ventricles in mice. // *J. Proteom Res.* 2008; 7: 756-765
19. Deng Y., Edin M.L., Theken K.N., Schuck R.N., Flake G.P., Kannon M.A. et al. Endothelial CYP epoxygenase overexpression and soluble epoxide hydrolase disruption attenuate acute vascular inflammatory responses in mice. // *FASEB J.* 2011; 25: 703-713
20. Dimitropoulou C., West L., Field M.B., White R.E., Reddy L.M., Falck J.R., et al. epoxyeicosatrienoic acid analog mediated mesenteric arterial relaxation. // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007; 83: 50-61
21. Ding A., Fu Y., Guo D. et al. Angiotensin II upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2007; 104:9018-9023
22. Ding A.I., John Y., Shyy J., Zhu Yi. Linking an insect enzyme to hypertension : angiotensin II-epoxide hydrolase interactions. // *Kidney International.* 2010; 77 (2): 88-92 <https://doi.org/10.1038/ki.2009.349>.
23. Ettehad D. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death. A systematic review and meta-analysis. // *Lancet.* 2016; 387,(10022): 957-967
24. Fan F., Muroya Y. Roman R.J. Cytochrome P-450 eicosanoids in hypertension and renal disease. // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2015; 24 (1): 37-46 doi: 10.1097/MNH.0000000000000088.
25. Fleming J., The pharmacology of the cytochrome P-450 epoxygenase/soluble epoxide hydrolase axis in vasculature and cardiovascular disease. // *Pharmacological Reviews.* 2014; 66 (4) : 1106-1140
26. Gupta N.C., Davis C.M., Nelson J.W., Young J.M., Alkayed N. J., Soluble epoxide hydrolase sex differences and role in the endothelial cell survival. // *Arterioscler. Vasc. Biol.* 2012; 32: 1936-1942
27. Hercule H.C., Schunck W.H., Gross V., Seringer J., Leung F.P., Weldon S.M. et al. Interaction between P-450 eicosanoids and nitric oxide in the control of arterial tone in mice. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 54-60
28. Honetschlagerova Z., Kitada K., Huskova Z., Sporkova A., Kopka L., BÜrgelova M. et al. Antihypertensive and renoprotective action of soluble epoxide hydrolase inhibition in ANG –II-dependent malignant hypertension are abolished by pretreatment with L-NAME. // *J. Hypertension.* 2013; 31: 321-332
29. Honetschlagerova Z., Sporkova A., Kopkah L., Huskova Z., Hwang S.H., Hammock B.D., Imig J.D et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase improves the impaired pressure-natriuresis relationship and attenuates the development of hypertension and hypertension-associated end – organ damage in Cyp 1a 1-Ren-2transgenic rats. // *J. Hypertension.* 2011 b; 29: 1590-1601
30. Hörnsten C., Weidung B., Littbrand H., Carlberg B., Nordström P., Lövheim H., Gustafson Y. High blood pressure as a risk factor for incident stroke among very old people: a population-based cohort study. // *J. of Hypertension.* 2016; 34 (10): 2059-2065 doi: 10.1097/HJH 0000000000001048
31. Huang H., Chen J., Lin T., Wang T., Tang Y., Dong Y., Wang J. Epoxyeicosatrienoic acids-Novel mechanism and pharmacological therapy of chronic renovascular syndrome. // *Medical Hypotheses.* 2011; 76: 550-552 doi: 10.1016/j.mehy.2010.12.015
32. Imig J.D., Zhao X., Capdevila J.H., Hammock B.D. Soluble epoxide hydrolase inhibition lowers arterial blood pressure in angiotensin II hypertension. // *Hypertension.* 2002; 39(2):690-694.
33. Imig J.D., Zhao X., Zaharis C.Z., Olearczyk J.J., Pollock D.M., Newman J.W., Hal Kim I., Watanabe T., Hammock B.D. An orally active epoxide hydrolase inhibitor lowers blood pressure and provides renal protection in salt-sensitive hypertension. // *Hypertension.* 2005; 46 (4): 975-981
34. Imig J.D., Dimitropoulou C., Reddy D.S., White R.E., Falck J.R. Afferent arteriolar dilation to 11,12-EET analogs involves PP2A activity and Ca²⁺-activated K⁺ channels. // *Microcirculation.* 2008; 15:137-150
35. Imig J.D. Epoxyeicosatrienoic Acids, Hypertension and Kidney injury. // *Hypertension.* 2015; 65 (3): 476-482. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03585
36. Imig J.D. Prospective for cytochrome P-450 epoxygenase cardiovascular and renal therapeutics. // *Pharmacol Ther.* 2018; 192:1-19
37. Imig J.D. Epoxyeicosanoids in Hypertension. // *Physiol. Res.* 2019; 68:695-704. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934291>
38. Jamielson K.L., Bahaghighat H.K., Darwesh A.M., Sosnovski D.K. and Seubert J.M. Age and sex differences in hearts of soluble epoxide hydrolase null mice. // *Front. Physiol.* 2020; <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00048>
39. Jamielson K.L., Samokhvalov V., Akhnokh M.M., Lee K., Cho W., Takawale A. et al. Genetic deletion of soluble epoxide hydrolase provides cardioprotective responses following myocardial infarction in aged mice. // *Prostaglandins other Lipid Mediat.* 2017(b); 132:47-58
40. Janssens V., Goris J. Protein Phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signaling. // *Biochem. J.* 2001; 353: 417-439
41. Kaergel E., Muller D.H., Honeck H., Theuer J., Shagdasuren E., Mullally A. et al. P-450-dependent arachidonic acid metabolism and angiotensin II-induced renal damage. // *Hypertension.* 2002; 40:273-279
42. Kaplan N.M., Treatment of hypertension: drug therapy. In *Clinical Hypertension.* Kaplan N.M., Plynn J.T. (eds) , Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2016; 217-320
43. Khan A.H., Neckar J., Manthati V., Errabelli R., Pavlov T.S., Staruschenko A., Falck J.R., Imig J.D. Orally Active

- Epoxyeicosatrienoic Acid Analogue Attenuates Kidney Injury in Hypertensive Dahl-Salt-Sensitive Rats. // *Hypertension*. 2013;62: Online Data Supplement <http://hyper.aha-journals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01949/-/DCI>
44. Khan A.H., Pavlov T.S., Christain S.V., Neckar J., Staruschenko A., Gauthier K.M., Capdevila J.H., Falck J.R., Campbell W., Imig J.D., Epoxyeicosatrienoic acid analogue lowers blood pressure through vasodilation and sodium channel inhibition. // *Clin. Sci.* 2014;127 (7): 463-474.
45. Kim J., Imig J.D., Yang J., Hammock B.D., Padanilam B.J. Inhibition of soluble epoxide hydrolase prevents renal interstitial fibrosis and inflammation. // *Am J. Physiol. Renal Physiol.* 2014; 307: F971-F980
46. Larsen B.T., Gutterman D.D., Sato A., Toyama K., Campbell W.B., Zeldin D.C. et al. Hydrogen peroxide inhibits cytochrome p-450 epoxygenases: interaction between two endothelium-derived hyperpolarizing factors. // *Circ. Res.* 2008; 102: 59-67
47. Lee C.R., Pretorius M., Schuck R.N., Burch L.H., Bartlett J., Williams S.M. et al. Genetic variation in soluble epoxide hydrolase (EPH X2) is associated with forearm vasodilator responses in humans. // *Hypertension*. 2011; 57: 116-122
48. Liu Y., Zhang Y., Schmelzer et al. The anti-inflammatory effect of laminar flow: the role of PPAR gamma, epoxyeicosatrienoic acids and soluble epoxide hydrolase. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 16747-16752
49. Liu Y., Zhu Y., Rannon et al. Laminar flow activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in vascular endothelial cells. // *Circulation*. 2004; 110:1128-1133
50. Loch D., Hoey A., Morisseau C., Hammock B.O., Brown L. Prevention of hypertension in DOCA-salt rats by an inhibitor of soluble epoxide hydrolase. // *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2007; 47: 87-97 <https://link.springer.com/article/10.1385/CBB:47:1:87>
51. Manhiani M., Quigley J.E., Knight S.F., Tasoobshirazi S., Moore T. et al. Soluble epoxide hydrolase gene deletion attenuates renal injury and inflammation with DOCA-salt hypertension. // *AM. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 297: F 470-F 478
52. Merza A.A., and Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. // *Heart*. 2016; 825-831 doi: 10.1136/heartjnl-2015-308769
53. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. // *Circulation*. 2016; 134: 441-450.
54. Morisseau C., Hammock B.D., Impact of soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosanoids on human health. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2013;53: 37-58. Doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140244
55. Muntner P., Davis B.R., Cushman W.C., Banaglore S., Calhoun D.A., Pressel S.L., et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack. Trial (ALL-HAT). // *Hypertension*. 2014; 64:1012-1021
56. Nickel T., Deutschmann A., Hanssen H., Summo C., Wilbert-Lampen U. Modification of endothelial biology by acute and chronic stress hormones. // *Microvascular Research*. 2009; vol. 78, Issue 3: 364-369 <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2009.07.008>.
57. Nithipatikom K., Moore J.M., Isbell M.A., Falck J.R., Gross G.J. Epoxyeicosatrienoic acid in cardioprotection: ischemia versus reperfusion injury. // *American J. of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2006; 291 (2) : H 537-H 542 doi: 10.1152/ajpheart.00071.2006 (<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00071.2006>)
58. Node K., Huo Y., Ruan X. et al. Antiinflammatory properties of cytochrome p-450 epoxygenase-derived eicosanoids. // *Science* . 1999; 285: 1276-1279.
59. Oni-Orisan A., Alsaleh N., Lee C.R., Seubert J.M., Epoxyeicosatrienoic acids and cardioprotection. // *J. of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014; 74: 199-208.
60. Ong C.E., Pan Y., Mak J.W. The roles of cytochromes P-450 in vascular biology and cardiovascular homeostasis. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10 (1) : 1624-1636
61. Pidkivka N., Rao R., Mei S., Gong Y., Harris R.C., Wang W.H., Capdevila J.H. Epoxyeicosatrienoic acid (EETs) regulate epithelial sodium channel activity by extracellular signal-regulated kinase 1 / 2 (ERK 1/2) - mediated phosphorylation. // *J. Biol. Chem* 2013; 288: 5223-5231
62. Redina O. E., Abramova T.O., Klimov L.O., Ryazanova M.A., Fedoseeva L.A., Smolenskaya S.E. et al. Soluble epoxide hydrolase (sEH) as a potential target for arterial hypertension therapy. // *Russian J. of Genetics*: 2017; 53: 972-981 <https://link.springer.com/article/10.1134/S1022795417080063>
63. Rudemiller N., Lund H., Jacob H.J., Geurts A.M., Mattson D.L. et al. Physgenknockout program: CD247 modulates blood pressure by altering T-lymphocyte infiltration in the kidney. // *Hypertension*. 2014; 63:559-564
64. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W. et al. Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 9772-9777
65. Seubert J. M., Sinal C.J., Graves J. et al. Role of soluble epoxide hydrolase in postschemic recovery of heart contractile function. // *Circ. Res.* 2006; 99:442-450
66. Seubert J., Yang B., Bradbury J.A. Graves J. et al. Enhanced postschemic functional recovery in CYP 2J transgenic hearts involves mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and p42/p44 MAPK pathway. // *Circ. Res.* 2004; 95:506-514
67. Shrestha A., Krishnamurthy P.T., Thomas P., Hammock B.D., Hwang S.H. Soluble epoxide hydrolase inhibitor, t-TUCB, protects against myocardial ischemic injury in rats. // *J. of Pharmacy and Pharmacology*. 2014; 66:1251-1258.
68. Sinal C.J., Miyata M., Tohkin M., Nagata K., Bend J.R., and Gonzalez F.J. Targeted Disruption of Soluble Epoxide Hydrolase Reveals a Role in Blood Pressure Regulation. // *The J. of Biological Chemistry*. 2000; 275 (51): 22:40504-40516.
69. Sodhi K., Inoue K., Gotlinger K.H., Canestraro M., Vanella L., Kim D.H. et al. Epoxyeicosatrienoic acid agonist rescues the metabolic syndrome phenotype of HO-2-Null mice. // *The J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2009; JPET 331 (3) : 906-916
70. Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L. Epoxyeicosatrienoic acid (EETs) : metabolism and biochemical function. // *Progress in lipid Research*. 2004; 43 (1): 55-90
71. Sun P., Antoun J., Lin D.H., Yue P., Gotlinger K.H., Capdevila J., Wang W.H., CYP 2 C 44 epoxygenase is essential for preventing the renal sodium absorption during increasing dietary potassium intake. // *Hypertension*. 2012; 59: 339-347
72. Tacconelli S., Partignani P., Inside epoxyeicosatrienoic acids and cardiovascular disease. // *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5:239. Doi:10.3389/fphar.2014.00239
73. Ulu A., Davis B.B., Tsai H.T., et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors Reduce the Development of Atherosclerosis in Apolipoprotein-e-knockout mouse model. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 52:314-323
74. Wang Q., Huo L., He L., et al. Soluble epoxide hydrolase is involved in the development of atherosclerosis and arterial neointima formation by regulating smooth muscle cell migration. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; vol. 309, N11, H 1894-1903
75. Wang Y., Wei X., Xiao X. et al. Arachidonic acid ep-

- oxygenase metabolites stimulate endothelial cell growth and angiogenesis via mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathways. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005; 314: 522-532
76. Wei Y., Lin D.H., Kemp R., Yaddanapudi G.S., Nasjletti A., Falck I.R., Wang W.H., Arachidonic acid inhibits epithelial Na channel via cytochrome P-450 (CYP) epoxygenase-dependent metabolic pathways. // J. Gen Physiol. 2004; 124:719-727
77. Xu X., Li R., Chen G., Hoopes S.L., Zeldin D.G., Wang D.W. The role of cytochrome P-450 epoxygenases, soluble epoxide hydrolase and epoxyeicosatrienoic acids in metabolic diseases. // Advances in Nutrition 2016; 7 (6) : 1122-1128
78. Yang L., Mäki-Petäjä K., Cheriyan J., McEnery C., Wilkinson I.B. The role of epoxyeicosatrienoic acids in the cardiovascular system. // British J. of Clinical Pharmacology. 2015; 80(1): 28-44 doi: 10.1111/bcp. 12603
79. Zhao X., Dey A., Romanko O., Stepp D.W., Wang M.H. et al. Decreased epoxygenase and increased epoxide hydrolase expression in the mesenteric artery of obese Zucker rats. // AM. J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005; 288: R188-R196
80. Zhao X., Pollock D.M., Inscho E.W., Zeldin D.C., Imig J.D., Decreased renal cytochrome P 450 2C enzymes and impaired vasodilation are associated with salt-sensitive hypertension. // Hypertension. 2003; 41: 709-714
81. Zhao X., Yamamoto T., Newman J.W., Kim I.H., Watanabe T. et al. Soluble epoxide hydrolase inhibition protects the kidney from hypertension-induced damage. // J. Am Soc. Nephrol. 2004; 15: 1244-1253
82. Zheng C., Fu Y., Lin J., Jin M and Zhang Y. GW280145 effect of the soluble epoxide hydrolase inhibitor, C- AUCB on hypoxia-induced pulmonary hypertension rats. // J. of American college of cardiology. 2017; 70 (16) supplement doi:10.10161 J. Jacc. 2017.07015.

SUMMARY

ANTIHYPERTENSIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF EPOXYEICOSATRIENOIC ACID ANALOGS AND SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE INHIBITORS (REVIEW)

Papiashvili N., Gongadze N., Bakuridze A., Bakuridze K.

Tbilisi State Medical University, Departments of Pharmaceutical Technology and Medical Pharmacology, Georgia

In the present article is considered antihypertensive and cardioprotective action of epoxyeicosatrienoic acids (EETs) analogues and soluble epoxide hydrolase (sEH) inhibitors.

Being epoxygenase products of arachidonic acid metabolism EETs provide a wide spectrum of biological activity in different organs implicated in the regulation of arterial pressure, including vascular endothelium (VE), heart and kidney. EETs are acting as autocrine or paracrine agents producing vasodilation, reduction in salt and fluid retention. EETs exert vasodilatory properties by activation of the smooth muscle large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in different vascular beds. In experimental and clinical studies EETs provide beneficial influence in hypertensive states alleviating vascular endothelium function associated with reduction of inflammation and increased Na⁺ excretion, prevented cardiovascular and renal complications accompanied arterial hypertension (AH). In animals studies using Dahl-salt-sensitive (Dss) hypertensive rats EETs analogues displayed renoprotective effect, reducing mRNA expression

of tumor growth factor-“B” as well as concomitant oxidative stress and fibrotic changes in the heart and kidneys. In cultured endothelial cells also was demonstrated anti-inflammatory action of EETs when they significantly decreased TNF- α -induced high level of monocyte chemoattractant protein-1, which was reversed by EETs antagonist. sEH is another new target for therapeutic intervention in cardiovascular diseases. In several experimental models of AH sEH inhibitors (sEHI) significantly reduce AP which was associated with their anti-inflammatory and renoprotective action. sEHI showed cardiovascular effect related to CYP2J₂ overexpression during myocardial ischemia-reperfusion injury. It should be noted that EETs demonstrate binding ability to PPAR receptor “Y” stimulating its transcription process in endothelial cells facilitating by sEHI.

It is suggested that EETs and sEH are involved in the regulation of the cardiovascular function playing significant role in vascular homeostasis.

Keywords: epoxyeicosatrienoic acids, soluble epoxide hydrolase, arterial hypertension, peroxisome-proliferator receptor, tumor necrosis factor, dihydroxyeicosatrienoic acid, mitogen-activated protein kinase.

РЕЗЮМЕ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ И КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНАЛОГОВ ЭПОКСИЭЙКОЗАТРИЕНОВЫХ КИСЛОТ И ИНГИБИТОРОВ ЭПОКСИД ГИДРОЛАЗЫ (ОБЗОР)

Папашвили Н.А., Гонгадзе Н.В., Бакуризе А.Д., Бакуризе К.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, Департаменты фармацевтической технологии и медицинской фармакологии, Грузия

В настоящей статье рассмотрены вопросы антигипертензивного и кардиопротективного эффектов эпоксиэйкозатриеновых кислот (ЭЭТК) и ингибиторов эпоксид гидролазы (ЭГ). Являясь продуктами метаболизма арахидиновой кислоты, ЭЭТК обладают широким спектром биологической активности в различных органах, вовлеченных в регуляцию артериального давления, включая сосудистый эндотелий, сердце и почки. ЭЭТК действуют в качестве аутокринных и паракринных агентов, способствуя вазодилатации и уменьшению ретенции соли и жидкости. Они проявляют вазодилатирующие свойства путём стимуляции в гладких мышцах кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости в различном сосудистом ложе. В экспериментальных и клинических исследованиях ЭЭТК оказывают благотворное влияние на гипертензивные состояния, улучшая функцию васкулярного эпителия с уменьшением воспаления и усилением экскреции натрия, проявляя превентивное воздействие на сердечно-сосудистые и почечные осложнения, характерные для артериальной гипертензии (АГ). В экспериментах на животных при использовании Dahl-чувствительных к соли (Dss) гипертензивных крыс, аналоги ЭЭТК проявляли ренопротективное действие, уменьшая экспрессию мРНК фактора роста опухоли β , также как и явления сопутствующего оксидативного стресса и фибротических изменений в сердце и почках. В эндотелиальных клетках продемонстрировано также противовоспалительное действие ЭЭТК, когда они значительно уменьша-

ли индуцируемым фактором роста опухоли-альфа (TNF- α) высокий уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, который подавлялся антагонистом ЭЭТК.

ЭГ является другой новой мишенью для терапевтической интервенции при сердечно-сосудистых заболеваниях. В различных экспериментальных моделях АГ ингибиторы ЭГ (ИЭГ) значительно снижали артериальное давление, ассоциированное с их противовоспалительным и ренопротективным эффектами. ИЭГ проявляли кардиопротектив-

ное действие, связанное с избыточной экспрессией CYP2J2 при ишемически-реперфузируемым поражением миокарда. Следует отметить, что ЭЭТК проявляли способность связывания с PPAR рецептором Y, стимулируя процесс транскрипции в эндотелиальных клетках, которому способствовали ИЭГ.

Постулируется участие ЭЭТКи ЭГ в регуляции сердечно-сосудистой функции играющих значимую роль в сосудистом гомеостазе.

რეზიუმე

ეპოქსიციკლოპენტენის მჟავის ანალოგებისა და ეპოქსიდ ჰიდროლაზას ინჰიბიტორების ანტიჰიპერტენზიული და კარდიოპროტექტული ეფექტები (მიმოხილვა)

ნ.პაპიაშვილი, ნ. გონგაძე, ა.ბაკურიძე, კ.ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიისა და სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტები, საქართველო

წარმოდგენილ სტატიაში განხილულია ეპოქსიციკლოპენტენის მჟავის (ემ) ანალოგებისა და ეპოქსიდ ჰიდროლაზას (ეჰ) ინჰიბიტორების ანტიჰიპერტენზიული და კარდიოპროტექტული ეფექტები. ემში წარმოდგენს არაქილონის მჟავის მეტაბოლიზმის ეპოქსიციკლოპენტენოიდურ დერეგულაციას, რომელიც იდენტიფიცირებულია სხვადასხვა ორგანოებში, როგორცაც სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში, გული და თირკმელები. ემ მონაწილეობენ არტერიული წნევის (აწ) რეგულაციის პროცესში. ისინი მოქმედებენ აუტოკრინული და პარაკრინული აგენტების სახით და იწვევენ ვაზოდილატაციას, ისევე როგორც მარილებისა და წყლის რეტენციის დაქვეითებას. სხვადასხვა სისხლძარღვებში მათი ვაზოდილატაციური მოქმედება უკავშირდება მადალი გამავლობის Ca^{2+} -აქტივირებული K^{+} -ის არხების აქტივაციას. ექსპერიმენტულ და კლინიკურ კვლევებში ემ პოზიტიური ეფექტი გამოავლინეს სხვადასხვა ჰიპერტენზიული მდგომარეობის დროს, რაც ასოცირდება ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებასთან, ანთების მოვლენების შემცირებასთან და Na^{+} -ექსკრეციის გაძლიერებასთან, არტერიული ჰიპერტენზიის (აჰ) თანმხლები კარდიოვასკულური და რენული გართულებების პრევენციით. Dahl-მარილ-მგრძობიარე ვირთაგებში ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ემ რენოპროტექტულ თვისებებს ავლენდნენ სიმსივნის ზრდის ფაქტორის „ β “ მრნმ ექსპრესიის

შემცირებით, ისევე როგორც გულსა და თირკმელში ოქსიდაციური სტრესისა და ფიბროზული ცვლილებების დაქვეითებით. ენდოთელიუმურ უჯრედებში ისინი ავლენდნენ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს, სადაც მნიშვნელოვნად ამცირებდნენ სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორის (TNF)-ალფას მიერ ინდუცირებული მონოციტური ქემოატრაქტანტული პროტეინი - 1-ის მომატებულ დონეს, რაც ნიველირდებოდა ემის ანტაგონისტით. ემ წარმოდგენს მორიგ ახალ სამიზნეს თერაპიული ინტერვენციისთვის კარდიოვასკულური დაავადებების დროს. აჰ-ის რამოდენიმე ექსპერიმენტულ მოდელში ეჰ-ას ინჰიბიტორები (ეჰი) მნიშვნელოვნად აქვეითებდნენ აწ, რაც ასოცირდება მათ ანთების საწინააღმდეგო და რენოპროტექტულ მოქმედებებთან. ეჰ ასევე კარდიოპროტექტულ ეფექტს ავლენდნენ, რაც უკავშირდებოდა CYP2J2-ის ექსკრეციის გაზრდას გულის იშემიურ-რეპერფუზიული დაზიანებებისას. აღსანიშნავია, რომ ემ ასევე ავლენდნენ PPAR (პეროქსიზომ პროლიფერაციის გამააქტივებელი) - “Y” რეცეპტორთან უკავშირების უნარს ენდოთელიუმურ უჯრედებში მისი ტრანსკრიპციის სტიმულირებით, რასაც ხელს უწყობდნენ ეჰი.

პოსტულირებულია, რომ ემ და ეჰ მონაწილეობენ კარდიოვასკულური ფუნქციის რეგულაციაში და მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ვასკულურ ჰომეოსტაზში.

FORMULATION THERMORESPONSIVE NANOCOMPOSITE HYDROGEL WITH EMBEDDED PLGA NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC AGENT

¹Ebralidze L., ¹Tsertsvadze A., ¹Bakuridze L., ²Berashvili D., ¹Bakuridze A.

*Tbilisi State Medical University, Faculty of Pharmacy, ¹Department of Pharmaceutical Technology;
²Direction of Pharmacognosy and pharmaceutical botany, Georgia*

Application of chemotherapeutic agents still remains one of the principal approaches in anticancer therapy. Majority of chemotherapeutic compounds are not characterized by well biodistribution due to their poor water solubility. Additionally, rapid clearance and non-specificity determines the necessity of their application in high doses, which results in serious side and toxic effects. One of the ways to reduce such effects is development of novel drug delivery systems [1,2].

Local chemotherapy maintains high concentration of active substance in the target region and provides its extended release, which minimizes severity of systemic toxicity and side effects [3,4].

Hydrogel is widely used as a drug delivery system, due to its physical, chemical, and biological properties it is compatible with biological tissues [2,4]. However traditional hydrogel is not characterized by injectability and it requires surgical implantation. Considering these limitations stimuli responsive injectable hydrogels has gained a tremendous interest [5].

Among the stimuli responsive materials great attention is attributed to the development of injectable temperature sensitive (37°C) hydrogels. At room temperature thermo-sensitive hydrogel is a solution, it can be delivered to the targeted area by injection and at body temperature it is transformed into a gel. In addition to this, the structural-mechanical properties of in-situ hydrogel provides its flexibility in accordance with the target tissue.

Research trends are currently focused on the incorporation of different nanoparticulate systems into the hydrogel network so as to obtain nanocomposite hydrogel. By combination of hydrogel and polymer nanoparticles it is possible to achieve dual effect of each individual component [4,6]. As a result, in-situ depot is formed, which releases active substance locally and avoids systemic toxic action. This is promising approach especially for post-surgical therapy when high dose of cytotoxic agent might be applied [5]. By localizing the active ingredient in the injured zone systemic adverse effects is minimized. Therefore, the aim of this manuscript is to develop thermosensitive hydrogel containing PLGA nanoparticles enriched cytotoxic extract from *Erysimum contractum* Somm. et Levier.

Material and methods. Biodegradable polymer PLGA, Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide, (LA:GA 50:50, MW 7000-17000), polyvinyl alcohol (PVA, Mowiol 8-88, MW 13 000-23 000), sodium alginate, poloxamer 407 was purchased from Sigma-Aldrich (Munich, Germany). Acetone was provided by Tbilisi State Medical University. Freeze-dried extract from *Erysimum contractum* Somm. Et Levier was obtained from Neopharm LTD, Tbilisi, Georgia.

Chemical composition and cytotoxic activity of crude extract of *Erysimum contractum* Somm. Et Levier is provided by Dali Beridze [7-9].

Preparation of PLGA NPs. The NPs were prepared by modified emulsification-solvent diffusion method. All experiments of NPs formulation were performed at room temperature. More briefly, 50 mg of PLGA and 5 mg of extract is dissolved in 2 ml of acetone. The organic phase is poured into 5 ml of aqueous phase containing 2.5% surfactant (polyvinyl alcohol) and stirred on the magnetic stirrer at 2500 rpm for 3 hr. Organic phase is

removed at room temperature by stirring on magnetic stirrer. The obtained nanoparticles are washed three times with distilled water and collected at 15 000 g for 15 min.

Preparation of pure in-situ hydrogel. Poloxamer 407 based in-situ hydrogel is prepared by cold method. More briefly, 15% (w/w) of poloxamer 407 is dispersed into distilled water and placed at 4°C until the polymer is completely dissolved. To insure mucoadhesive properties of the formulation 1% sodium alginate is added to poloxamer 407 solution (15% (w/w)) under magnetic stirrer to achieve homogenous solution. Resulting homogenous mixture was maintained at 37°C for sol-to-gel transition.

Preparation of nanocomposite hydrogel. Extract loaded PLGA nanoparticles are incorporated into the thermosensitive hydrogel. Varied concentration of nanoparticles (0.5; 1; 2; 5; 8%) are incorporated into the hydrogel. Therefore, influence of nanoparticle concentration on hydrogel gelation time and temperature was evaluated. Three different ways are used to incorporate nanoparticles into the hydrogel, more briefly dispersion of freeze-dried nanoparticles into obtained hydrogel, dispersion of freeze dried nanoparticles into precursor solution of hydrogel, incorporation of gel forming agents into nanoparticle suspension.

Fourier infrared spectroscopy. Fourier-infrared spectroscopy is used to identify the characteristic functional groups of a nanocomposite hydrogel and to establish a possible interaction between the constituent components of the composition. Spectra was performed in the range from 4000 to 500 cm⁻¹. Experiment was carried out with a FTIR spectrometer IR Spirit, shimadzu.

Scanning electron microscopy. Scanning electron microscopy was used to observe the surface morphology of nanocomposite hydrogel. Prior to experiment the samples were coated with an ultrathin layer of gold by high-vacuum metallization (SEM-JEOL JSM-7001F).

Rheology. Viscoelastic properties of nanocomposite hydrogel was observed by rotational viscometer LVDV-1T. 10 ml of the sample was placed into a removable sample chamber equipped with a temperature probe. Spindle 2 was used. Data were collected at 37°C, the temperature was maintained constant. The measurement of the samples was performed triplicate.

Release study. Release study was performed in PBS pH 7.4 and RPMI 1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum in order to mimic the biological environment. Franz diffusion cell apparatus was used to evaluate drug release kinetic from nanocomposite hydrogel. Semipermeable membrane is placed between donor and acceptor. Nanocomposite containing 1 mg phenolic compound is placed into the donor compartment of the Franz diffusion cell. The samples were withdrawn from acceptor compartment at predetermined time intervals over 72 h (1, 2, 5, 20, 28, 48, 56, 72 h). After sampling the volume was replaced with an equal volume of fresh medium. The amount of released phenolic compounds was measured at a wavelength of 425 nm using UV-vis spectrophotometer.

The hen's egg test. In order to evaluate irritating effect of nanocomposite hydrogel was tested on fertilized chicken egg model. The eggs were incubated for 7-10 days at 37 °C. Prerequisite for the

Table 1. Influence of nanoparticles concentrations on gelation time and temperature of hydrogel

Formulation №	Poloxamer 407 (% w/w)	Sodium alginate (% w/w)	Polymeric nanoparticles (% w/w)	Gel forming temperature (°C)	Gel forming time (min)	pH
F1	15	1	0,5	36.6	10	7.36
F2	15	1	1	36.6	10	7.41
F3	15	1	2	36.8	10	7.4
F4	15	1	5	30.0	12	7.39
F5	15	1	8	38.5	18	7.35

start of the experiment is the formation of blood vessels. In order to perform the experiment, shell of the egg is removed on a certain area. Care was taken when removing the eggshell to ensure that the inner membrane is not injured. Research object were placed on the chorioallantoic membrane. The following samples were tested: phosphate buffered saline (pH 7.4) as negative control, 0.1N NaOH as positive control, and nanocomposite hydrogel as test sample. Since samples were placed on the vascular membrane of egg, the samples were monitoring up to 12 h. Following toxic effect were evaluated at a different time (0, 1, 2, 4, 8,12): hemorrhage, thrombosis, hemolysis. Each sample was tested in three independent experiments with at least 6 hen's egg.

Results and discussion. *Formulation of PLGA NPs and characterization*

In our previous study PLGA nanoparticles were fabricated loaded with extract (from *Erysimum contractum* Somm. etLevier). Dynamic light scattering was used to characterize particle size, polydispersity index and surface charge, results were around 232±3.25 nm, 0.18±0.004 and 5.1±0.45 mV, respectively.

Influence of PLGA NPs on gel forming process of nanocomposite hydrogel.

In order to incorporate nanoparticles into the thermosensitive hydrogel following approached were used: dispersion of freeze dried nanoparticles into obtained hydrogel, dispersion of freeze dried nanoparticles into precursor solution of hydrogel, incorporation of gel forming agents into nanoparticle suspension.

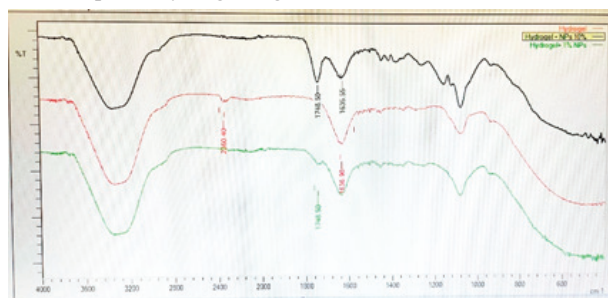
It has been experimentally established that the powder of nanoparticles is not homogeneously distributed neither in formed hydrogel, nor in hydrogel precursor solution. In both case formation of separate aggregates was observed. Therefore, for the formation of nanocomposite hydrogels, it is preferable to incorporate gel-forming substances into the nanoparticle suspension. As a result, the degree of particle distribution is not changed, the formation of aggregates is not observed. Thus, in order to obtain a nanocomposite hydrogel, a gel-forming substance was added to the nanoparticles suspension of different concentrations (PLGA nanoparticles). Therefore, we estimated the influence of nanoparticles concentrations (0,5; 1; 2; 5; 8) on gelation time and temperature. The results are presented in Table 1.

The results in Table 1 summarizes that the concentration of nanoparticles affects the gel forming process, in particular, increasing the particle concentration resulted in increased gelling time and temperature. This can be explained by the fact, that increased number of nanoparticles prevent the cross-linking of the polymer chains. Therefore, the optimum concentration of nanoparticles in hydrogels (which does not dramatically alter the gelation time and temperature) is 5%. Also the concentration of nanoparticles does not change the pH significantly.

Fourier infrared spectroscopy

Possible intramolecular interaction between thermo-sensitive hydrogel and nanoparticles was evaluated by Fourier infrared

spectroscopy. The FTIR infrared spectra of pure hydrogel and nanocomposite hydrogel is given below.



Spectrum 1. Infrared spectrum of pure hydrogel and nanocomposite hydrogel

The presence of nanoparticles in the nanocomposite hydrogel is confirmed by the characteristic absorption peak of PLGA at a wavelength of 1748 cm⁻¹ which corresponds to the carbonyl group. It should be noted that the concentration of nanoparticles affects its visualization in the hydrogel using infrared spectroscopy as well. As can be seen from the spectrum (№1), this peak is observed only in the nanocomposite hydrogel, where the nanoparticle concentration is 5%.

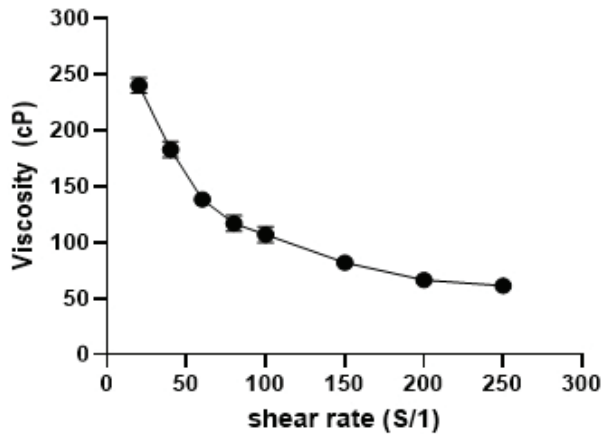
With low nanoparticle concentration (1-2%) the visualization of PLGA characteristic absorption peak could not be observed by this method. Therefore, 5% suspension of nanoparticles was found to be the optimal concentration that did not alter gel forming process. Also, it gives the possibility to assess the nature of the particle-hydrogel possible interaction by FTIR. Additionally, it was observed, that the characteristic absorption peaks of pure hydrogel is maintained in the nanocomposite hydrogel as well. Which indicates that there is no direct chemical interaction between the pure hydrogel and the nanoparticles. It proves that gelation is the result of physical interaction between the polymer chains of gel forming agents.

Evaluation of hydrogel appearance

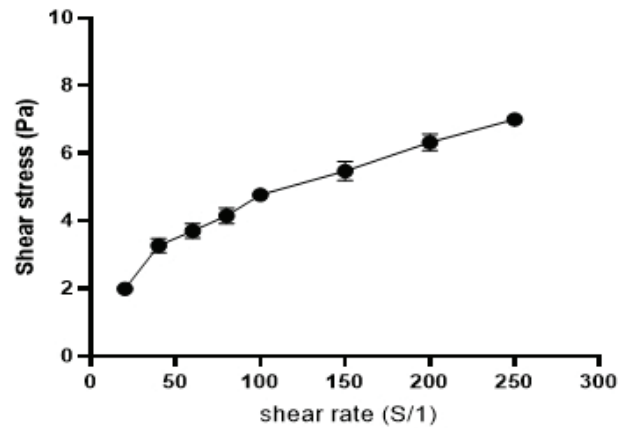
Purity and homogeneity of nanocomposite hydrogel was assessed with naked eye. By incorporating nanoparticles into the pure hydrogel, the composition becomes whitish opaque. The purity of each prepared sample was checked visually on a white and black background. The absence of microparticles in the composition was not observed.

Evaluation of rheological properties of nanocomposite hydrogel

Viscosity is one of the most significant parameters of in-situ hydrogel. After gel formation at body temperature, the nanocomposite hydrogel must have desired rheological properties, which is necessary for maintaining it on the site of injection, prevent leakage of the composition from the tissue to ensure drug diffusion prolongation. To that aim, the rheological properties of the resulting nanocomposite hydrogel was assessed.



RheogramN1. Share rate Vs Viscosity



RheogramN2. Share rate Vs Share stress

The correlation between share rate and share stress, as well as share rate and viscosity are shown on N1 and N2 rheograms, respectively.

As seen from N1 and N2 rheograms, an increase of share rate viscosity of nanocomposite decreases, while tension of displacement increases. Due to such characteristics nanocomposite hydrogel belongs to pseudo plastic systems when viscosity decreases at the increase of share rate. This is conditioned by the fact, that at the increase of share rate the components of a liquid move towards applied force. For pseudo plastic liquids the change of viscosity induced by share stress is not time depended, because the structure of pseudo plastic liquids are not characterized by the ability to restore their initial structure. And this determines deformation ability of a nanocomposite and its plasticity. It can be seen from the rheograms (rheogram №1-2) that the nanocomposite hydrogel retains the rheological characteristics of pseudoplastic fluids.

Evaluate morphology of nanocomposite hydrogel

The shape, distribution, and aggregation tendency of embedded PLGA nanoparticles in hydrogel was assessed by scanning electron microscope. The results are presented by microscopic images №3-4. As SEM photos demonstrates nanoparticles appear to be dispersed in polymeric matrix, with relatively uniform distribution. As it is observed gelation step did not influence on nanoparticle structure as well.

As can be seen from the microscope images (Fig. 1-2), the sphere-shaped polymer nanoparticles are homogeneously distributed, no aggregation take place. In general, the tendency of nanoparticles to aggregate is considered a significant disadvantage of the nano system due to their small size, large surface area, and increased surface activity. Though by incorporating them in hydrogels, the possibility of aggregation is minimized.

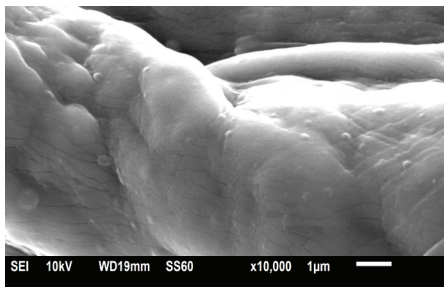


Fig. 1. Scanning electron microscopy of nanocomposite hydrogel

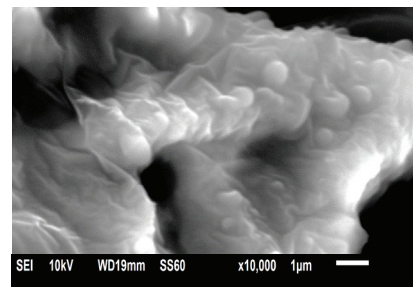
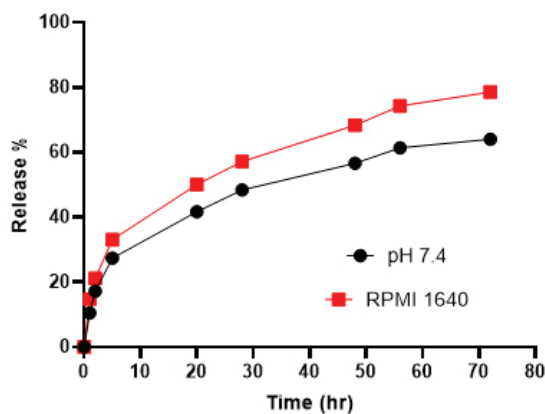


Fig. 2 . Scanning electron microscopy of nanocomposite hydrogel



Graph 1. Release study of extract from nanocomposite hydrogel (PBS (pH 7.4, RPMI 1640))

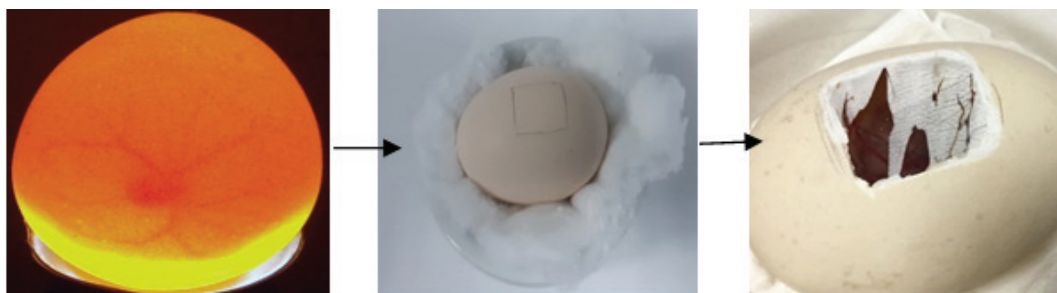


Fig.3 Preparation of egg for experiment

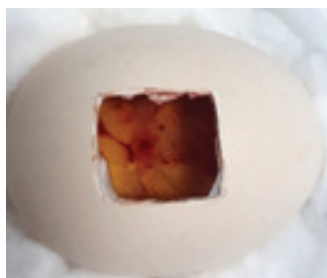


Fig. 4 Positive control



Fig. 5 Negative control

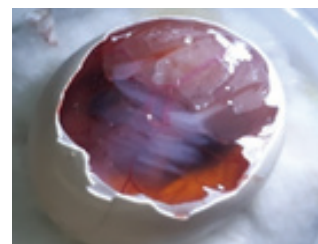


Fig.6 nanocomposite hydrogel

Release study

We studied the release dynamics of total flavonoids (calculated on quercetin) from *Erysimum contractum* SommetLevier extract. Phosphate buffer (pH 7.4) and RPMI 1640 were used as medium. The results of the release determination of the active substance from the nanocomposite hydrogel is shown on graph №1

The in-vitro release profile (Graph1) is biphasic in both, in the phosphate buffer and in RPMI 1640, respectively.

In the initial phase, during the first 5 h, 27% of the active substance from the nanocomposite hydrogel was released into the phosphate buffer and 33% into the RPMI 1640. However, the degree of release decreases during the remaining period of the experiment. At 72 h, 64% and 78% of the active substance (total flavonoids) were released into the phosphate buffer and RPMI 1640, respectively.

The results shows that the release of the active substance from the nanocomposite hydrogel has a prolonged nature, due to the existence of two barriers, on the one hand polymer nanoparticles and on the other hand, hydrogel.

However, the release of the active substance in the RPMI 1640 is faster than in phosphate buffer. This is due to the fact that the cell culture area contains amino acids, as well as it's enriched with calf embryonic serum (10%). Which we used to simulate the biological environment.

Evaluation irritation potential of nanocomposite hydrogel

To evaluate irritation potential of nanocomposite hydrogel a hen's egg model was used to simulate a complex biological environment. The fertilized hen's eggs were placed at thermostat (37°C -37.5°C), the experiment was performed after 7 days of incubation when the formation of blood vessels was visible. In the process of conducting the experiment: outer and inner shell of the eggs were carefully removed. The experiment was performed on chorioallantoic membrane. The following samples were placed on chorioallantoic membrane: phosphate buffered saline (pH 7.4) as negative control, 0.1N NaOH as positive control, and nanocomposite hydrogel as test sample. Toxic effects such as hemorrhage, thrombosis, hemolysis, were evaluated at a different time period (0, 1, 2, 4, 8,12). The process of conducting the experiment is shown in Figs 3-6.

The experiment clearly shows that the application of positive control (0.1 N NaOH) on the vascular membrane of the egg reveals vascular damage: hemolysis, thrombosis, hemorrhage. None of the above lesions were observed with negative control and nanocomposite hydrogels. It should be noted that the listed lesions were monitored only for 12 h. Based on a performed experiment, we can conclude that the nano composition is biocompatible as it does not cause various damage to blood vessels.

Conclusion. In this study combination of hydrogel and nanoparticles lead to formulation of nanocomposite hydrogel. Different concentration of PLGA nanoparticles were incorporated into the pure hydrogel. Influence of nanoparticle concentration on gelation time and temperature was evaluated. Combination of 5% PLGA nanoparticles did not influence negatively on the gelation conditions of hydrogel, also, nanocomposite hydrogel maintains the rheological characteristics of pseudoplastic fluids. In the nanocomposite hydrogel polymeric nanoparticles are physically embedded with pure hydrogel. Incorporation of PLGA nanoparticles into the hydrogel, revealed sustained release kinetic of flavonoid-rich extract. Additionally, no irritation effect was observed on the hen's egg model. Thus, formulated nanocomposite hydrogel embedded PLGA nanoparticles could be considered a promising thermo sensitive system for drug delivery of cytotoxic extract. Further experiments are planned by authors to established dose related cytotoxicity of the formulation.

Acknowledgments. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (SRNSFG) [NFR 18-7943].

REFERENCES

1. Lu Y., Mahato R.I. Pharmaceutical perspectives of cancer therapeutics. 2009.
2. GLOBOCAN, "The Global Cancer Observatory - All cancers," Int. Agent Res. Cancer – WHO 2020; 419: 199–200.
3. Vashist A. et al. Nanocomposite Hydrogels: Advances in Nanofillers Used for Nanomedicine. Gels 2018; 4(3): 75. doi: 10.3390/gels4030075.

- Rafieian S., Mirzadeh H., Mahdavi H., Masoumi M.E. "A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications. IEEE J. Sel. Top. Quantum Electron. 2019; 26(1): 154–174, 2019, doi: 10.1515/secm-2017-0161.
- Matsumura K. Special issue: Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. Appl. Sci. 2020; 10(1): 15–16, 2020, doi: 10.3390/app10010389.
- Nirmal H.B., Bakliwal S.R., Pawar S.P. In-Situ gel: New trends in controlled and sustained drug delivery system. Int. J. PharmTech Res. 2010; 2(2): 1398–1408.
- Bakuridze A., Beridze D., Jokhadze M., Metreveli M. The Study of Ajara and Ajara-Lazica Endemics on the Content of Biologically Active Compound Coumarin 2016; 4: 76–83.
- Beridze D., Jokhadze M., Bakuridze A., Metreveli M., Manvelidze Z. Gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS) analysis of bioactive compounds of Ajara and Ajara - Lazica endemic species. International Journal of Current Research 2016; vol. 8, issue 09: 38939-38944.
- Metreveli M. North American Multi-Purpose Dear Introdudent Plants in Western Georgia Humid Subtropical Conditions. Am. J. Environ. Prot. 2015; 4(3): 168, 2015, doi: 10.11648/j.ajep.s.2015040301.36.

SUMMARY

FORMULATION THERMORESPONSIVE NANO-COMPOSITE HYDROGEL WITH EMBEDDED PLGA NANOPARTICLES CONTAINING CYTOTOXIC AGENT

¹Ebralidze L., ¹Tsertsvadze A., ¹Bakuridze L., ²Berashvili D., ¹Bakuridze A.

Tbilisi State Medical University, Faculty of Pharmacy, ¹Department of Pharmaceutical Technology; ²Direction of Pharmacognosy and pharmaceutical botany, Georgia

The aim of the study was to develop and characterize the nanocomposite in-situ hydrogel as local drug delivery system of cytotoxic agent. In-situ hydrogel consisting of 15% thermosensitive (Pluronic F127) and 1% mucoadhesive (sodium alginate) polymers was selected as the optimal formulation by the conducted studies.

The influence of nanoparticle concentration on gelation time and temperature has been experimentally established. As a result, the optimum concentration of nanoparticles (5%) is selected, which does not alter the gel forming process. The resulting nanocomposite hydrogel was characterized through Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), scanning electron microscopy (SEM), rotational viscometer (LVDV-1T). FT-IR spectra confirmed the PLGA nanoparticles presence within the hydrogel matrix through the absorption peak located at 1750 cm⁻¹. SEM images allowed observing the nanoparticles to be homogeneously dispersed. The release pattern of the active substance from the nanocomposite hydrogel is following: at 72 h, 64% and 78% of the active substance were released into the phosphate buffer and cell culture area, respectively. Irritation test on hen's egg model revealed that formulated nanocomposite hydrogel did not show damage of vascular system.

Keywords: nanocomposite, thermosensitive hydrogel, PLGA nanoparticles.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА ТЕРМОРЕАКТИВНОГО ГИДРОГЕЛЯ СО ВСТРОЕННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ PLGA, СОДЕРЖАЩИМИ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ АГЕНТ

¹Ебралидзе Л.З., ¹Церцвадзе А.М., ¹Бакуридзе Л.А., ²Берашвили Д.Т., ¹Бакуридзе А.Дж.

Тбилисский государственный медицинский университет, ¹кафедра фармацевтической технологии; ²направление фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Грузия

Целью исследования явилась разработка нанокompозитного гидрогеля для местной доставки активного ингрeдиента.

В результате проведенных исследований в качестве оптимальной композиции выбран гидрогель, состоящий из 15% термочувствительных (пoлoксaмep 407) и 1% мукоадгезивных (альгинат натрия) полимеров. Экспериментально установлено влияние концентрации наночастиц на время и температуру гелеобразования. В результате выбрана оптимальная концентрация наночастиц (5%), не влияющая на процесс гелеобразования. Полученный нанокompозитный гидрогель охарактеризовали с помощью инфракрасной спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии, ротационного вискозиметра (LVDV-1T). Спектры FT-IR подтвердили присутствие наночастиц PLGA в матрице гидрогеля по пику поглощения, расположенному при 1750 см⁻¹. Из нанокompозитного гидрогеля спустя 72 часа в фосфатный буфер и зону культивирования клеток происходило высвобождение активного вещества в количестве 64% и 78%, соответственно (RPMI 1640). Испытание на раздражение на модели куриного яйца показало, что составленный нанокompозитный гидрогель не повреждает сосудистую систему.

რეზიუმე

თერმომგრძობიარე ნანოკომპოზიციური ჰიდროგელის ფორმულაცია და ტექნოლოგია

¹ლ.ებრალიძე, ¹ა.ცერცვაძე, ¹ლ.ბაკურიძე, ²დ.ბერაშვილი, ¹ა.ბაკურიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ¹ფარმაციის ფაკულტეტი, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი; ²ფარმაცოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულება, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადგილობრივი მიწოდების ნანოკომპოზიციური in-situ ჰიდროგელის, როგორც მოქმედი ნივთიერების, ადგილობრივი მიწოდების სისტემის შემუშავება და დახასიათება.

ჩატარებული კვლევებით ოპტიმალურ კომპოზიციად შერჩეულია in-situ ჰიდროგელი, რომელიც შედგება 15% თერმომგრძობიარე (პოლოქსამერ 407) და 1% მუკოადჰეზიური (ნატრიუმის ალგინატი) პოლიმერებისგან.

ექსპერიმენტში დადგენილია ნანონაწილაკების კონცენტრაციის გააღება გელ-წარმოქმნის დროსა და ტემპერატურაზე. შედეგად შერჩეულია ნანონაწილაკების

ოპტიმალური კონცენტრაცია (5%), რომელიც არ აღეგნება თერმომგრძობიარე გელის ფორმირების პროცესს. მოწოდებული in-situ ჰიდროგელის გელწარმოქმნის ტემპერატურა არის 36.6°C, ხოლო გელწარმოქმნის დრო 10 წთ. მოწოდებული ჰიდროგელი რეოლოგიური მახასიათებლებით შეესაბამება ფსევდოპლასტიკური სითხეების ვისკოელასტიკურ თვისებებს. ნანოკომპოზიციურ ჰიდროგელში შეფასებულია შემადგენელ კომპონენტებს შორის შესაძლო ურთიერთკავშირი ინფრაწითელი სპექტროსკოპიის გამოყენებით. დადგენილია, რომ ჰიდროგელსა და ნანონაწილაკებს შორის პირდაპირი ქიმიური კავშირი არ აღინიშნა. მიკროსკოპულად დადასტურებულია პოლიმერული ნანო-

ნაწილაკების პომოგენური განაწილება ჰიდროგელში. ნანოკომპოზიციური ჰიდროგელიდან მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლების დინამიკა ორფაზური და გახანგრძლივებული ხასიათისაა. 72 სთ-ში ფოსფატურ ბუფერში და უჯრედული კულტურის არეში გამოთავისუფლდა მოქმედი ნივთიერების 64% და 78%, შესაბამისად.

მოწოდებული ნანოკომპოზიციური ჰიდროგელის ბიოთავსებადობა შეფასებულია კვერცხის მოდელზე. ჩატარებული ექსპერიმენტით დადასტურდა, რომ ის არ იწვევს სისხლძარღვების ისეთ დაზიანებებს, როგორცაა სისხლძარღვთა ლიზისი, ჰემორაგია, თრომბოზი, ჰემოლიზი.

HEPATOPROTECTIVE EFFICIENCY OF G10 SUBSTANCE FROM ZHUZGUN PLANT IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Uyzbayeva I., Akpolatova G., Tarzhanova D., Mukanov K.

NJCC "Astana Medical University", Department of General Pharmacology, Nur-Sultan, Kazakhstan

The problem of hepatitis is one of the most significant in modern medicine, since millions of cases are registered annually and at the moment there is no tendency to reduce the incidence rate [3,19]. To attract attention to this problem all over the world, who announced the 28th of July the world Day of fight against hepatitis. It should be emphasized that close attention to the problem of hepatitis treatment is due not only to the increase in the incidence of hepatitis worldwide, but also to the increase in the mortality rate. In this regard, for practical health care, the task of finding new, effective treatments that can accelerate the rate of functional recovery of the liver or protect hepatocytes from the damaging effects of hepatotropic viruses and other pathogens remains urgent. The modern approach to adequate treatment of hepatitis involves the use of both synthetic drugs and herbal preparations that have a multi-sided positive effect [3,19].

The hepatoprotective properties of herbal preparations are closely studied by scientists in many countries [4,5,12,13]. The reason for this is their high biological activity, low toxicity and lower probability of side effects compared to drugs of synthetic origin. Biologically active substances of plants are close to the natural metabolites of the human body, they are well compatible with them. Many of them are necessary for normal life and can be used in complex pharmacotherapy of diseases of the hepatobiliary system. Plant objects can become an unlimited source for obtaining phytopreparations, including hepatoprotectors, which, ultimately, will lead to a reduction in the cost of production and release of drugs, and, consequently, to a decrease in its market price [1,14-16].

One of the most common etiological factors that cause pathology of the hepatobiliary system is the action of toxicants of various origins. Toxic liver damage is caused by an absolute

increase in the body's contacts with hepatotoxic xenobiotics: household, industrial and agricultural chemicals. In addition, long-term and uncontrolled use of drugs, which is the cause of 40% of hepatitis in patients over 40 years of age, is of significant importance in the development of toxic liver damage [6,7,10,11,17]. At the same time, in most cases of drug-induced liver damage, withdrawal of the drug is sufficient to reverse the development of pathological changes [20]. However, when a long course of treatment with highly effective drugs with potential hepatotoxic effects is required, it is necessary to combine them with correctors of metabolic disorders [20], which may be plant-based hepatoprotectors.

One of the promising species in this direction is the Zhuzgun plants of the genus *Calligonum* L. of the Polygonaceae family. This genus includes about 150 species, most of which are distributed in the deserts of Central and Central Asia, from the Sahara Desert (North Africa) to Alashan and Ordos in China. On the territory of the Republic of Kazakhstan, this plant is found everywhere and includes about 80 species. In the laboratories of the L. N. Gumilyov Eurasian National University (Republic of Kazakhstan, Moscow, Russia). Nur-Sultan from the Zhuzgun plant, the substance G10 was obtained on the basis of biologically active substances containing various classes of natural compounds: flavanoids, tannins, terpenoids, amino acids, carbohydrates, trace elements, essential oils, which made it possible to study it as a basis for creating a drug with a hepatoprotective effect [8].

The aim of this study is to study the hepatoprotective properties of the substance G10 obtained from the plant "Zhuzgun" on an experimental model of acute toxic hepatitis in rats and to determine its effectiveness in comparison with the official plant hepatoprotector "Karsil".

Material and methods. The experiments were performed on 70 white mongrel rats weighing 180-250 g, obtained from the vivarium of the NAO "Astana Medical University". The animals were kept and studied in accordance with the principles of the Helsinki Declaration on the Protection of Vertebrates Used for Experimental Purposes. Before and during the experiment, the rats were kept in standard vivarium conditions on a standard food regime. The work was performed in the "Laboratory of Pharmacological Research" of the Department of General Pharmacology. The experiment was conducted in accordance with the methodological recommendations of the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) No. 423. The study is part of the scientific work "The effect of substance G10 on the course of acute toxic hepatitis in rats (experimental study)", approved by the Local Ethics Committee of the NAO "Astana Medical University" (Protocol No. 4, dated 2019).

Characteristics of the reference drug-Karsil. The hepatoprotective efficacy of substance G10 was evaluated in comparison with the phytopreparation "Karsil" on an experimental model of acute toxic hepatitis in rats. Karsil's active ingredient is silymarin, which is a complex mixture of flavonolignans silibinin, silycristin, silidianin and isosilybin [2]. Karsil prevents the destruction of cells by toxins, drugs, and alcohol. Therefore, its main indications include prevention and treatment of the initial stage of hepatic pathology. Substance G10 and the reference drug Karsil were administered to experimental rats intragastrically through a probe daily for 7 days, 1 hour before the administration of paracetamol. The estimated dose of Karsil administered to experimental animals was 50 mg/kg. Substance G10 was used in doses of 1000 and 1500 mg/kg of body weight [18].

Creating a model of paracetamol hepatitis. Acute toxic hepatitis was modeled for 7 days by intragastric administration of paracetamol through a probe once a day at a dose of 2500 mg/kg of body weight [9]. The duration of the experiment was 14 days.

Groups of animals. To study the biochemical parameters of blood, experimental animals (n=35) were divided into groups: Group I – intact (n=7); group II – animals with paracetamol hepatitis (n=7); group III – animals with acute toxic hepatitis treated with Karsil (a reference drug); group IV - animals with acute toxic hepatitis treated with substance G 10 at a dose of 1000 mg/kg (n=7); Group V – animals with acute toxic hepatitis treated with substance G10 at a dose of 1500 mg/kg (n=7).

The dynamics of biochemical parameters of blood serum was studied by determining the level of enzyme activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AsT), alkaline phosphatase (ALP), as well as the content of total bilirubin. Testing was carried out on the 2nd, 7th and 14th day of the experiments. Experimental data obtained in groups II and III served as a control for determining the comparative effectiveness of using different dosages of substance G10 in animals with acute paracetamol hepatitis.

To study the morphological changes in the liver (n=35), the experimental animals were also divided into 5 groups: Group I: intact (n=7), animals received 1 ml of saline solution for 7 days; group II, animals that were modeled with paracetamol hepatitis (n=7); group III: animals received Karsil at a dose of 50 mg/kg on saline solution 1 hour before administration of paracetamol (comparison drug); group IV, animals with acute toxic hepatitis, substance G10 was obtained at a dose of 1000 mg/kg on 1% starch 1 hour before the administration of paracetamol (n=7); Group V, animals with acute toxic hepatitis, received substance G10 at a dose of 1500 mg/kg on 1% starch 1 hour before administration of paracetamol (n=7). The animals were removed

from the experiment in compliance with all the necessary international ethical standards and requirements.

The material for morphological studies was liver tissue, which was extracted during autopsy and fixed in a 10% formalin solution. Further processing and pouring of the material into paraffin was carried out according to the generally accepted pathohistological method. Microscopic sections 5-7 microns thick were made from paraffin blocks and stained with hematoxylin-eosin.

The results were carried out using MSExcel application programs and using the statistical package "SPSS Statistics 20". Descriptive statistics were performed using MSExcel application packages. The data is presented as the arithmetic mean and the standard error of the average result ($M \pm m$) under normal data distribution. The presence of statistically significant intergroup differences was determined using a single-factor analysis of variance, the differences between the groups were considered significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results and discussion. In acute toxic hepatitis, the phenomena of cytolysis of hepatocytes come to the fore. The primary mechanisms of cytolysis syndrome are closely associated with a violation of oxidative phosphorylation, a decrease in energy production, and subsequent changes in the function and structure of liver cells, primarily hepatocytes. The syndrome is based on a violation of the permeability of cell membranes, their organelles, which leads to the release of intracellular enzymes into the blood plasma. Reliable indicators of the cytolysis process in the liver are indicator enzymes (ALT, AST, ALP, etc.), as well as total bilirubin. The degree of increase in their activity indicates the severity of cytolysis and ultimately allows us to assess the functional state of the liver.

Blood biochemical parameters. Analysis of the research results showed that the use of paracetamol significantly leads to acute toxic damage to the liver of experimental animals. At the same time, a significant increase in the level of ALT and AST enzyme activity in the blood serum at all follow-up periods was a reliable marker that allows us to judge the characteristic involvement of hepatocytes in the pathology.

If the ALT values in group I were in the range of 57.00-64.00 ukat/l, then in group II animals during all the study periods they significantly exceeded the initial values by 2.4, 2.8, and 2.6 times, respectively ($p < 0.001$) (Table 1).

The situation with changes in the activity of the AST enzyme was much more dramatic (Table 2).

Thus, in group I, the initial parameters of the studied enzyme varied within the following values: 19.42 ± 4.4 ukat/l, 23.16 ± 8.52 ukat/l and 13.16 ± 2.52 ukat/l, whereas after modeling experimental acute paracetamol hepatitis, the level of AsT activity on the 2nd, 7th and 14th days of the study in group II was 168.51 ± 17.62 ukat/l, 156.61 ± 12.03 ukat/l and 154.85 ± 15.29 ukat/L respectively. Compared with the data obtained in group I, the excess of the AST values was more than 6 and 11 times ($p < 0.001$).

Due to the fact that the cytolysis syndrome is accompanied by the destruction of hepatocytes with the release of the excretory enzyme alkaline phosphatase, it is of interest to study its level in the studied groups. When studying the data on alkaline phosphatase in a group of intact animals and a group of animals that were experimentally modeled with toxic hepatitis, an almost 3-fold increase in the level of its enzyme activity was found (Table 3). Thus, the values of ALP in group I animals ranged from 98.21 ± 2.31 ukat/l and 100.96 ± 2.26 ukat/l, while in group II rats the studied parameter was 3 – 3.3 times higher than the standard values for all study periods ($p < 0.001$).

Table 1. Changes in the level of ALT activity (ukat/l) in blood serum in rats with acute hepatitis during the use of substance G 10

Group Day of research.	Intact (I) n=7	Acute hepatitis (II) n=7	Acute hepatitis + Carsil (III) n=7	Acute hepatitis +substance G10	
				1000 mg / kg (IV) n=7	1500 mg/kg (V) n=7
2	63,83±5,56	154,22±21,14 R ₁ <0,001	61,57±5,01 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	105,97±19,65 R ₁ <0,001 R ₂ =0,001	77,5±of 9.71 R ₂ <0,05 R ₃ <0,05
7	58,32±4,21	166,61±a 12.03 R ₁ <0,001	of 66.13±7,23 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	78,86±25,80 R ₁ <0,05 R ₂ <0,001	amounted 61.41±3,77 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05
14	56,71±3,62	150,57±13,3 R ₁ <0,001	61,31±5,62 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	69,82±rate of 16.07 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05	60,43±2,29 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05

notes: p1 - indicator of the reliability of differences in comparison with group I; p2-indicator of the reliability of differences in comparison with group II; p3-indicator of the reliability of differences in comparison with group III P3₃-indicator of significance of differences in comparison with group III

Table 2. Changes in the level of AsT activity (ukat/l) in blood serum in rats with acute hepatitis against the background of the use of substance G 10

Group Day of research	Intact (I) n=7	Acute hepatitis (II) n=7	Acute hepatitis + Carsil (III) n=7	Acute hepatitis +substance G10	
				1000 mg / kg (IV) n=7	1500 mg/kg (V) n=7
2	19,42±4,4	168,51±loss of 17.62 R ₁ <0,001	25,71±7,2 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	of 28.87±6,07 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05	of 23.21±6,9 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05
7	of 23.16±8,52	156,61±a 12.03 R ₁ <0,001	of 18.31±4,6 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	21,59±4,1 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05	21,77±5,50 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05
14	13,16±2,52	154,85±15,29 R ₁ <0,001	of 16.13±2,26 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	19,4±5,34 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05	18,24±3,71 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05

notes: p1 - indicator of the reliability of differences in comparison with group I; p2-indicator of the reliability of differences in comparison with group II; p3-indicator of the reliability of differences in comparison with group III P3₃-indicator of significance of differences in comparison with group III

Table 3. Changes in the level of activity of alkaline phosphatase (ukat/l) in blood serum in rats with acute hepatitis against the background of the use of substance G 10

Group Day of research.	Intact (I) n=7	Acute hepatitis (II) n=7	Acute hepatitis + Carsil (III) n=7	Acute hepatitis +substance G10	
				1000 mg / kg (IV) n=7	1500 mg/kg (V) n=7
2	100,96±2,26	310,57±16,71 R ₁ <0,001	only 114.2±of 17.48 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	297,14±26,48 R ₁ <0,001 R ₂ >0,05 R ₃ <0,001	197,57±25,14 R ₁ <0,05 R ₂ <0,001 R ₃ <0,001
7	116,6±3,21	366,61±of 17.03 R ₁ <0,001	118,1±19,2 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	221,71±21,92 R ₂ <0,001 R ₃ <0,001	of 123.04±9,82 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05
14	98,21±2,31	320,7±20,37 R ₁ <0,001	102,54±3,61 R ₁ >0,05 R ₂ <0,001	186,7±of 16.02 R ₂ <0,001 R ₃ <0,001	111,52±12,9 p ₁ >0,05 R ₂ <0,001 R ₃ >0,05

notes: p1 - indicator of the reliability of differences in comparison with group I; p2-indicator of the reliability of differences in comparison with group II; p3-indicator of the reliability of differences in comparison with group III P3₃-indicator of significance of differences in comparison with group III

Table 4. Changes in total bilirubin (ukat/l) in blood serum in acute hepatitis in rats, when using substance G 10

Day of research	Group	Intact (I) n=7	Acute hepatitis (II) n=7	Acute hepatitis + Carsil (III) n=7	Acute hepatitis +substance G10	
					1000 mg/kg (IV) n=7	1500 mg/kg (V) n=7
2		3,83±0,47	22, and 13±0,47 R ₁ <0,001	9,00±1,41 R ₂ <0,001	12,82±1,07 p ₂ <0,01 R ₃ >0,05	13,50±of 3.08 p ₂ <0,05 R ₃ >0,05
7		of 6.28±1,54	38,48±0,45 R ₁ <0,001	12,13±1,26 R ₁ <0,05 R ₂ <0,001	16,81±3,9 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001 R ₃ >0,05	10,36±2,70 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 R ₃ >0,05
14		8,31±2,61	a 29.08±3,37 R ₁ <0,001	of 11.31±1,6 R ₂ <0,001	10,22±2,24 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 R ₃ >0,05	was 6.77±0,7 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001 R ₃ >0,05

notes: p₁ - indicator of the reliability of differences in comparison with group I; p₂-indicator of the reliability of differences in comparison with group II; p₃-indicator of the reliability of differences in comparison with group III P₃-indicator of significance of differences in comparison with group III

Similar dynamics were determined when studying the total bilirubin content in the blood serum of rats with acute toxic hepatitis. During all the study periods of the experiment (2, 7, 14 days), the total bilirubin content steadily exceeded the data obtained in the group of intact animals (Table 4). Moreover, the most pronounced hyperbilirubinemia with a significant increase in the concentration of total bilirubin, by 5-6 times, was observed on the 2nd and 7th days of the experiment. On the 14th day of the study, there was a slight decrease in the content of this metabolite in the control-2 group, however, it continued to remain at a level 3 times higher than in the group of intact rats (p₁<0.001).

Together, the results obtained indicate the severity of the process of violation of the integrity of hepatocytes, which is characteristic of acute liver damage and hepatitis of toxic origin.

Results of the use of the comparison drug-Karsil. Following the design of the experiments, the effect of the official hepatoprotective drug Karsil on the course of acute toxic hepatitis in rats was studied. The results obtained were necessary for comparing the effectiveness of the substance G10 under similar conditions of its use. At the same time, it was found that the enteral administration of Karsil at a dose of 50 mg/kg to group III animals contributes to a critical decrease in the level of enzyme activity of both AIT and AsT on the specified 2nd, 7th and 14th days of the study. When compared with the data of group II, in which the experimental model of toxic hepatitis was reproduced, statistically significant differences were found (p₂<0.001), thereby characterizing the decrease in the activity of the studied enzymes in the blood serum. At the same time, there were no significant differences in the studied parameters in intact rats and animals with acute toxic hepatitis treated with Carsil.

The analysis of the data on SCHF allowed us to conclude that the use of Karsil in group III contributed to the normalization of the studied parameter in all periods of observation. This was evidenced, with a high degree of confidence, first, by a decrease in the enzyme activity of alkaline phosphatase in comparison with the data obtained in group II (p₂<0.001), and secondly, by a clear trend of its return to the baseline values recorded in intact rats.

A different pattern of changes was determined when studying the total bilirubin content in the blood serum of group III

animals. Against the background of the use of Karsil, the concentration of total bilirubin decreased by 2.5-3 times (p₂<0.001) compared to similar data in group II, but it continued to remain slightly higher than in the group of intact rats.

Hepatoprotective efficacy of various doses of substance G10. Enteral administration of substance G10 at a dose of 1000 mg/kg of weight against the background of modeling of acute paracetamol hepatitis affected the dynamics of cytolysis markers in the blood serum of experimental animals as follows: on the 2nd day of the study, AIT activity in group IV corresponded to the values of 105.97±19.65 ukat/l, which was 1.5 times lower than in group II, but continued to be higher than the values of the intact group of animals. A return to the standard parameters was observed only on the 7th and 14th days of the experiment. At the same time, G10 at a dose of 1500 mg/kg of weight, already starting from the 2nd day of the study and in the following days, showed a more pronounced positive effect on the dynamics of AIT. At the specified time, the level of AIT activity was significantly lower than in group II (p₂<0.05 and p₂<0.001) and practically did not differ from the standard indicators of intact animals (p₁>0.05).

When studying the dynamics of the enzyme activity of AsT in groups IV and V, it was found that, regardless of the dose of the substance G 10 used, almost complete normalization of the studied parameter was observed from the 2nd day of observation, in addition, the differences between groups III, IV, V were leveled (p>0.05).

During all follow-up periods, the level of alkaline phosphatase enzyme activity in group IV, in which substance G10 was used at a dose of 1000 mg/kg, continued to be significantly higher than in intact rats (p₁<0.001), with no significant differences in this parameter between groups II and IV. In addition, in group IV animals, the activity of ALP significantly exceeded those of group III rats that received Karsil.

It should be especially noted that the increase in the dosage of G10 to 1500 mg / kg of weight caused a more favorable dynamics of changes in this enzyme. So, on the 2nd day of the study, in comparison with the group of animals with acute toxic hepatitis, this indicator decreased by almost 1.5 times (p₂<0.001), although by this time, in comparison with the group of intact animals, a higher level of its activity was still maintained (group

I, $p < 0.05$). Only on the 7th and 14th day of the study, the differences between groups I, III and V were completely leveled.

Analysis of the total bilirubin content in the blood serum against the background of the use of substance G10 in different dosages revealed a unidirectional trend of changes. It was characterized by a significant decrease in the total bilirubin content in all these study periods. Thus, in comparison with the data obtained in group II, in groups IV and V, the values of the studied parameter decreased by more than 2 times ($p < 0.001$). At the same time, the true normalization of this indicator occurred by the 14th day of the study only in the group of animals that were prescribed substance G10 at a dose of 1500 mg/kg of weight.

Our biochemical studies of blood serum in acute paracetamol hepatitis revealed a significant increase in the level of enzyme activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and total bilirubin, which indicates a pronounced cytolysis of hepatocytes. It was also found that the use of substance G10 in doses of 1000 and 1500 mg / kg of weight effectively eliminates the toxic effects of paracetamol and normalizes the level above the studied indicators.

However, at the same time, for a deeper understanding of the pathogenesis and nature of developing pathological processes, as well as to determine the structural basis of the sanogenic effect of substance G10, it is necessary to conduct appropriate morphological studies.

Results of morphological studies. Macroscopic examination of the liver of intact animals did not reveal any destructive changes: the liver is dark red in color, with a smooth capsule, homogeneous on the section, of the usual consistency.

In animals treated with paracetamol, there are signs of toxic hepatitis. There is cytolysis of individual groups of hepatocytes, diffuse violation of the correct beam structure of the hepatic lobule; hepatocytes in a state of vacuole and drip dystrophy; uneven hyperplasia of Kupffer cells. There are single binucleated hepatocytes (11-12 binucleated per 100 cells). Isolated granulomas are found around the damaged cells, and the lumen of the sinusoids contains lymphocytes. In the periportal tract, a productive inflammatory reaction involving macrophages, histiocytes, plasmocytes, and lymphocytes. The infiltrate penetrates into the thickness of the hepatic lobules. (Fig. 1).

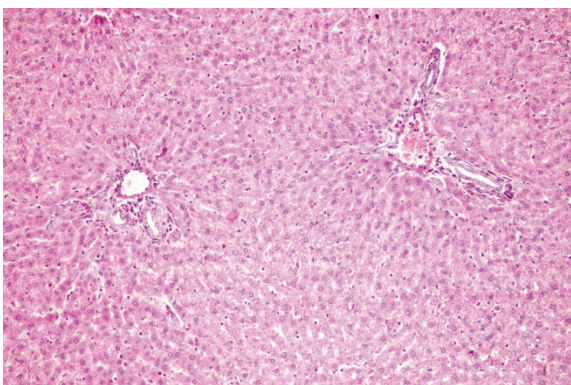


Fig. 1. Violation of the correct beam structure of the hepatic lobule in paracetamol hepatitis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

In some areas, there is a toxic expansion of hepatocytes, diapedetic hemorrhages, focal collicvation necrosis. There are sharply dilated blood vessels (Fig. 2).

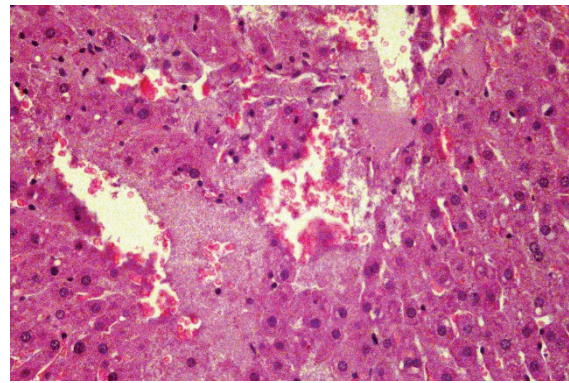


Fig. 2. Collicvation necrosis in paracetamol hepatitis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

In the interlobular stroma, there are cellular proliferates around the vessels of the microcirculatory bed. Isolated granulomas are found around the damaged cells, and the lumen of the sinusoids contains lymphocytes. the proliferative consist of isolated lymphocytes and macrophages. Hepatocytes in a state of protein dystrophy (Fig. 3).

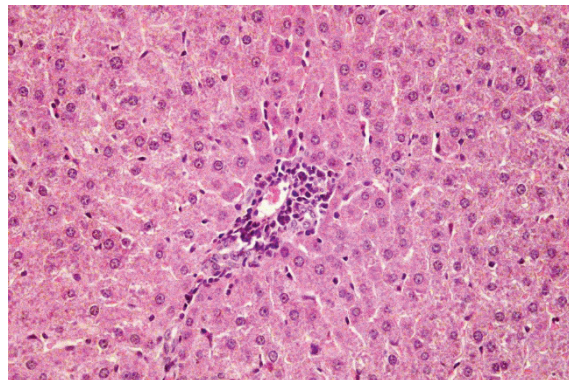


Fig. 3. Cell proliferation in paracetamol hepatitis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

When using paracetamol against the background of the introduction of karsil, there is a decrease in the cellular inflammatory response, Kupfer cells are enlarged unevenly. The sinusoids are dilated, the fullness is less pronounced. In the hepatocytes of the centers of the lobules, signs of protein dystrophy are determined (Fig. 4).

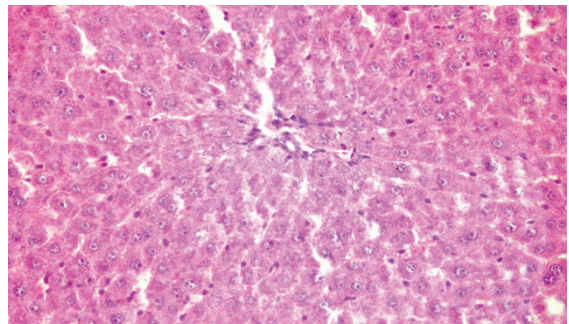


Fig. 4. Changes in hepatocytes on the background of karsil administration. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

When using paracetamol against the background of substance G 10 at a dose of 1000 mg/kg on the seventh day, pronounced

interstitial inflammation persists. There is no necrosis, there are lymphocytes in the sinusoids around the portal tracts. In the cytoplasm of some hepatocytes, there are small fat vacuoles. In the periportal tracts, there is a moderate inflammatory reaction involving histiocytes and lymphocytes. (Figs. 5-6).

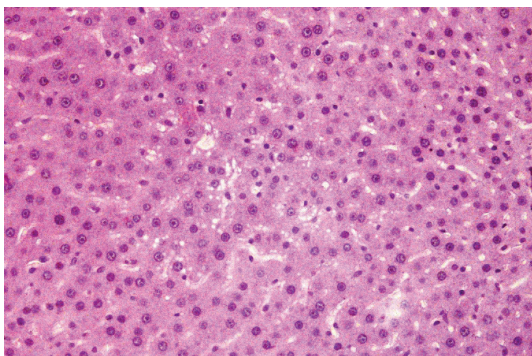


Fig. 5. Histological preparation of the liver of rats with paracetamol hepatitis on the background of substance G 10 at a dose of 1000 mg/kg on day 7. Fatty degeneration. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

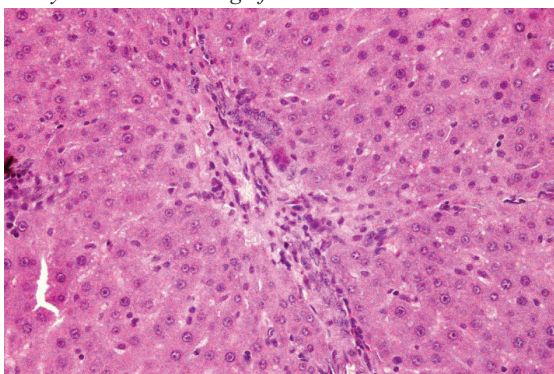


Fig. 6. istological preparation of the liver of rats with paracetamol hepatitis on the background of substance G 10 1000 mg / kg on day 7. Periportal inflammation. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

After the introduction of substance G 10 at a dose of 1000 mg/kg on the 14th day, there is an improvement. The balloon structure of the hepatic lobes is preserved, the sinusoids are evenly, moderately expanded, and contain red blood cells. The central veins are irregularly full-blooded. Single changes are noted in the periportal tracts. (Fig. 7).

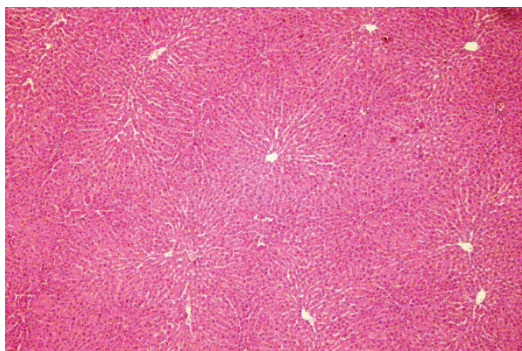


Fig. 7. Histological preparation of the liver of rats with paracetamol hepatitis on the background of substance G 10 at a dose of 1000 mg/kg on day 14. Liver lobules. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

After the introduction of substance G 10 at a dose of 1500 mg / kg on the 14th day, you can see changes for the better. There is moderate mild inflammation, no necrosis. Eosinophilic granulomas are formed in the liver lobules. (Fig. 8).

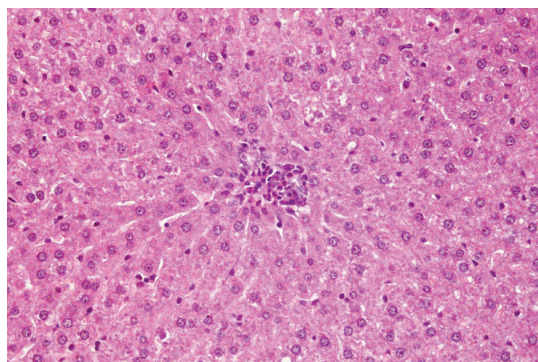


Fig. 8. Histological preparation of the liver of rats with paracetamol hepatitis on the background of substance G 10 at a dose of 1500 mg/kg on day 14. Eosinophilic granuloma. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x160

Conclusion. Thus, the analysis of the results of our own research allows us to conclude that the substance G10 obtained from the plant “Zhuzgun” has a significant positive effect on the dynamics of biochemical parameters of blood serum in animals with experimental acute paracetamol hepatitis.

Substance G10 in doses of 1000 mg/kg and 1500 mg/kg of weight contributes to a significant reduction in markers of cytolysis (AsT, ALT), as well as indicators of cholestasis (alkaline phosphatase, bilirubin). At the same time, a more pronounced and stable positive effect of the action has a high dosage of G10, namely 1500 mg/kg of weight, which causes an acceleration of normalization of the studied parameters, comparable to those of intact animals.

The results of pathomorphological examination of the internal organs of laboratory animals (rats) with intragastric administration of substance G10 also allow us to conclude that it has a hepatoprotective effect.

In terms of its effectiveness, the dynamics and nature of the restoration of impaired liver functions in experimental animals, the substance G10 is practically in no way inferior to the official “Karsil”. However, the huge distribution area of the plant “Zhuzgun” and the presence of a large number of reserves of natural plant raw materials around the world undoubtedly determine the obvious advantages of the substance G10 over the comparison drug “Karsil”. The obtained preliminary data on the hepatoprotective efficacy of substance G10 open up new prospects for further studies of its pharmacological properties.

REFERENCES

1. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models / H. Parhiz [et al.] // *Phytother Res.* - 2015. - Vol. 29, № 3. - P. 323-331.
2. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis / El-Kamary S.S., Shardell M.D., Abdel-Hamid M. et al. // *Phytomedicine.* - 2009. - V. 16, № 5. - P. 391-400.
3. Diagnosis of viral hepatitis E // E. Y. malinnikova. Malinnikova, L. Yu. Ilchenko, M. I. Mikhailov / *Infections and immunity.* - 2013. - № 4 (3). - Pp. 379-384.
4. Hepatoprotective activity of Peganumharmala against etha-

- nol-induced liver damages in rats / E. Bouroga [et al.] // Arch. Physiol. Biochem. - 2015. - Vol. 121, № 2. - P. 62-67.
5. Hepatoprotective effects of polymethoxyflavones against acute and chronic carbon tetrachloride intoxication / T.W. Kim [et al.] // Food Chem. Toxicol. - 2016. - № 91. - P. 91-99.
6. Ilchenko, L.Y. Medicinal disease of the liver. гепатопротекторы в Ilchenko L. Yu., Korovich T. I. the role of hepatoprotectors in its therapy. Medical advice. 2013, No. 10, 32-37.
7. Kazyulin A. N., Pereyaslova E. V. Medicinal hepatotoxicity in clinical practice / A. Medical advice. -2012. - No. 9. - Pp. 37-44.
8. Khalelova, I. Ishchanova, A. Kuanysheva, K. Zhetkinshekova Biologically active substances in plant raw materials Calligonum // Theses of the international scientific student conference. April 11-17, 2015 Novosibirsk.
9. Khabriev R.U. Guide to experimental (pre-clinical) the study of new pharmacological substances /R. U. Khabriev, 2005 - 832 p.
10. Loginov A. F. печени: диагностика, Butorova L. I., Loginov V. A. Medicinal liver lesions: diagnosis, treatment. - 2016. - Vol. 24, No. 11. - Pp. 721-727.
11. Medicamentous liver diseases / A. G. Musin [et al.] // Honey. Bulletin of Bashkortostan. - 2014. - Vol. 9, No. 6. - Pp. 106-111.
12. Nwozo, S.O. Hepatoprotective effect of aqueous extract of Aframomum melegueta on ethanol-induced toxicity in rats /S.O. Nwozo, B.E. Oyinloye // Acta Biochim. Pol. 2011; 58(3):355-358.
13. Onoja, S.O. Hepatoprotective and antioxidant activity of hydromethanolic extract of Daniella oliveri leaves in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats /S.O. Onoja, G.K. Madubuike, M.I. Ezeja // J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. - 2015. - Vol. 26, No. 5. - P.465-470.
14. Panche, A.N. Flavonoids: an overview / A.N. Panche, A.D. Diwan, S.R. Chandra // J. Nutr. Sci. - 2016. - Vol. 29, No. 5. - P. 4-7.
15. Physiological concentrations of dietary polyphenols regulate vascular endothelial cell expression of genes important in cardiovascular health / Nicholson SK [et al.] // Br. J. Nutr. - 2010. - Vol. 103, № 10. - P. 1398-1403.
16. Tursumatov O. I. Biological activity of flavonoids /O. I. TuSamatova, M. Gilmanova // Nauka i Mir, 2015, Vol. 1, No. 5, 28-29.
17. Trukhan D. I., Mazurov A. L. Medicinal liver lesions: actual issues of diagnosis and treatment // Medical Council. 2016, No. 5, 70-73.
18. Vengerovskiy A. I. Methodological guidelines for the study of hepatoprotective activity of pharmacological substances /A. I. Vengerovsky, I. V. Markova, A. S. Saratikov // Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / ed. by R. U. Khabriev. Moscow, 2005, Pp. 683-691.
19. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znojko O.O. Viral hepatitis: clinic, diagnosis, and treatment. 2014. - GEOTAR-Media. -160 .
20. Yakovenko E. P., Yakovenko A.V., Ivanov A. N. et al. Drug-induced liver damage. Diagnostics and treatment // Lech, doctor, 2011, no. 2, 16-20.

SUMMARY

HEPATOPROTECTIVE EFFICIENCY OF G10 SUBSTANCE FROM ZHUZGUN PLANT IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Uyzbayeva I., Akpolatova G., Tarzhanova D., Mukanov K.

NJCC "Astana Medical University", Department of General Pharmacology, Nur-Sultan, Kazakhstan

The article presents the results of biochemical studies of blood and morphological characteristics of liver changes in laboratory

animals (rats) under experimental conditions of paracetamol hepatitis and intragastric administration of a new substance G10 from the «Zhuzgun» plant in various doses. The obtained data open up prospects for further studies of the pharmacological properties of the substance G10, the possibility of including it as a phytotherapeutic agent in the complex of preventive and therapeutic measures for acute toxic hepatitis.

The study of the hepatoprotective properties was conducted in the "Educational and Research Pharmacological Laboratory" of the Department of General Pharmacology of the Astana Medical University. The object of the study was the substance G. 10 from the Juzgun plant, which is a brown powder, odorless, poorly soluble in water.

The analysis of the results of our own research allows us to conclude that the substance G10 obtained from the plant «Zhuzgun» in various doses has a significant positive effect on the dynamics of biochemical parameters of blood serum in animals with experimental acute paracetamol hepatitis. The results of pathomorphological examination of the internal organs of laboratory animals (rats) with intragastric administration of substance G10 also allow us to conclude that it has a hepatoprotective effect.

The results of microscopic and biochemical studies of laboratory animals (rats) in acute toxic hepatitis with a new substance from the plant Calligonum allow us to conclude that the substance G10 has a hepatoprotective property. The obtained preliminary data on the hepatoprotective efficacy of substance G10 open up new prospects for further studies of its pharmacological properties.

Keywords: liver, experimental paracetamol hepatitis, cytolysis, substance G10 from the plant "Zhuzgun", hepatoprotective efficacy.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБСТАНЦИИ G10 ИЗ РАСТЕНИЯ ZHUZGUN ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Уйзбаева И.К., Акполатова Г.М., Таржанова Д.Ш., Муканов К.Н.

НАО «Медицинский университет Астана», кафедра общей фармакологии, Нур-Султан, Казахстан

В статье представлены результаты биохимических исследований крови и морфологических особенностей изменений печени лабораторных животных (крыс) в условиях эксперимента при парацетамольном гепатите и внутрижелудочном введении нового вещества G10 из растения Zhuzgun в различных дозах.

Исследование гепатопротекторных свойств проведено на 70 белых беспородных крысах массой 180-250 г. Объектом исследования явилось вещество G10 из растения Zhuzgun, представляющее собой коричневатый порошок, без запаха, плохо растворимый в воде.

Анализ результатов собственных исследований позволяет сделать вывод, что вещество G10, полученное из растения Zhuzgun, в различных дозах оказывает значительное положительное влияние на динамику биохимических показателей сыворотки крови у крыс с экспериментальным острым парацетамольным гепатитом. Результаты патоморфологического исследования внутренних органов крыс при внутрижелудочном введении

вещества G10 также позволяют сделать вывод о его гепатопротекторном действии.

Полученные данные открывают перспективы дальнейших исследований фармакологических свойств вещества G10, возможности включения его в качестве фитотерапевтического средства в комплекс профилактических и лечебных мероприятий при остром токсическом гепатите.

რეზიუმე

მცენარე ZHUZGUN-დან მიღებული სუბსტანცია G10-ის ჰეპატოპროტექტორული ეფექტურობა ექსპერიმენტული ტოქსიკური ჰეპატიტის დროს

ი.უიზბაევა, გ.აკოლატოვა, დ.ტარჯანოვა, კ.მუკანოვი

ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ზოგადი ფარმაკოლოგიის კათედრა, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი

სტატიაში წარმოდგენილია სისხლის ბიოქიმიური კვლევის შედეგები და ღვიძლში განვითარებული მორფოლოგიური ცვლილებები ექსპერიმენტში პარაცეტამოლური ჰეპატიტის და მცენარე

ZHUZGUN-დან მიღებული ახალი ნივთიერება G10-ის სხვადასხვა დოზის კუჭში შეყვანის პირობებში ვირთაგეგებში.

ჰეპატოპროტექტორული თვისებების კვლევა ჩატარდა 70 თეთრ უჯიშო ვირთაგვაზე წონით 180-250 გ. მცენარე ZHUZGUN-დან მიღებული ახალი ნივთიერება G10 წარმოადგენს უსუნო, წყალში ცუდად ხსნად, ყავისფერ ფხვნილს.

კვლევის შედეგების საფუძველზე ავტორები დაასკვნინან, რომ მცენარე ZHUZGUN-დან მიღებული ახალი ნივთიერება G10 სხვადასხვა დოზით ახდენს მნიშვნელოვან დადებით გავლენას ბიოქიმიური პარამეტრების დინამიკაზე სისხლის შრატში ექსპერიმენტული მწვავე პარაცეტამოლური ჰეპატიტის დროს. ვირთაგეგების შინაგანი ორგანოების პათომორფოლოგიური კვლევის შედეგები ნივთიერება G10-ის კუჭში შეყვანის პირობებში ადასტურებს მის ჰეპატოპროტექტორულ მოქმედებას.

მიღებული შედეგები ხსნის ახალ პერსპექტივებს ნივთიერება G10-ის შემდგომი ფარმაკოლოგიური კვლევისათვის ფიტოთერაპიული საშუალების სახით პროფილაქტიკური და სამკურნალო ღონისძიებების კომპლექსში მწვავე ტოქსიკური ჰეპატიტის დროს.

COUMARINS FROM *DAPHNE AXILLIFLORA* (KEISSE.) POBED. AND THE ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF ITS LEAVES AND STEMS

¹Moshiashvili G., ¹Mchedlidze K., ¹Aneli J., ²Pichette A., ^{1,2}Mshvildadze V.

¹Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia;

²Laboratoire LASEVE, Université du Québec à Chicoutimi, Département des Sciences Fondamentales, Chicoutimi, Québec, Canada

The genus *Daphne* L. belongs to the Thymelaeaceae family and is one of the most diverse genera of this family with over 90 described species [14]. This genus is found widely across Europe, Asia and Northern Africa, with eight species growing in Georgia: *D. mezereum* L., *D. pontica* L., *D. albowiana* Woronow ex Pobed. (*D. pontica* subsp. *haematocarpa* Woronow), *D. glomerata* Lam. (*D. imerica* C.Koch); *D. caucasica* Pall., *D. axilliflora* (Keissl.) Pobed. (*D. caucasica* Pall. var. *axilliflora* Keissl); *D. transcaucasica* Pobed. (*D. oleoides* auct.) and *D. pseudosericea* Pobed. *D. axilliflora* (Keissl.) Pobed. and *D. pseudosericea* Pobed. are endemic species of the Caucasus [1].

The genus *Daphne* is used in traditional medicine, especially in China and the Middle East. It is used for the treatment of gonorrhoea, skin diseases, aches, rheumatism, cancer, malaria and inflammations [7,15,16]. Biological and pharmacological research has shown that extracts and compounds isolated from different *Daphne* species possess significant antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, antiviral and several other effects [5,11-13,15].

The chemical composition of the genus *Daphne* is quite diverse. The most important classes of compounds obtained are coumarins, flavonoids, lignans and terpenoids. Several alkaloids, steroids and phenylpropanoids have also been isolated

from this genus. *Daphne* is known for the content of daphnane diterpenes, a wide range of mono-, di- and tricoumarins, and flavonoid glycosides [8,9,12,14,16].

D. axilliflora is an endemic species of the Caucasus [1]. The plant is widely spread in most parts of Georgia, commonly in forested areas. These are deciduous shrubs reaching heights of up to 2 m. The stems are thin, older ones with greyish bark, while young stems have a dark purple bark; stems are glabrous, except under the inflorescences of young stems that are slightly pubescent. Leaves on flower-bearing branches are small, 2-3 cm long and 0.5-0.75 cm wide, elongate-oval, cuneate at the base, obtuse at the tip; on non-flower bearing branches they are larger, 5-7 cm long and 1-1.5 cm wide, gradually cuneate at the base, acute at the tip; they are glabrous, adaxial part green, abaxial side pale green; Flowers bisexual, 4-merous, perianth tubular, white, fragrant; flowers are grouped together at the tips of branches in numbers of 7-12 positioned on shortened stems. Perianth tubular, thinly pubescent; four folded lobes of the perianth are wide-ovate, twice as short as the tube. Stamens 8, twice as many as perianth lobes, in two series, filaments short or absent, attached to the base of the perianth tube. The ovary is superior, glabrous, and almost sessile; the style is capitate. The fruit is a bright red drupe [1].

The stable diagnostic traits that this study was focused on include: the form, type and distribution pattern of trichomes; shape and interposition of the leaf's epidermal cells; type and position of stomata; structure of the leaf's parenchyma; details of the vascular tissue's structure and the presence and form of intracellular structures [2,3].

The aim of the study was the determination of the stable diagnostic traits of the stems and leaves of *D. axilliflora* (Keissl.) Pobed. and a preliminary phytochemical study of this species. The identified diagnostic characteristics provide referential data for the correct identification of the plant material of *D. axilliflora*.

Material and methods. Plant material

The plant material of *D. axilliflora* was obtained in 2018 in the Samtskhe–Javakheti region of Georgia, around the Bakuriani village. The plant material was identified and collected by J. Aneli. A voucher specimen is kept in the I. Kutateladze Institute herbarium (specimen code #12845).

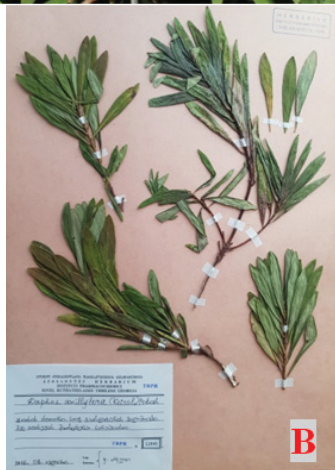


Fig 1. A - *D. axilliflora* whole plant during fruiting, Bakuriani; B - *D. axilliflora* voucher specimen

Extraction and isolation

The methanol extract of *D. axilliflora*'s joined leaves and stems was obtained by reflux extraction with boiling methanol. Lipids and other non-polar compounds were removed applying pre-extraction by hexane and chloroform. The methanol extract was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase was later partitioned between water and n-butanol, saturated with water. The dry butanol fraction was subjected to column chromatography on silica gel eluting with CHCl_3 -MeOH- H_2O (50:10:0.5). The process resulted in 3 fractions. Fraction 2 was further separated into the pure compounds **1** and **2** with

HPLC using a - Kinetex 5 μm XB - C18 (100 A, 250x21.2) column, solvent A: acetonitrile with 0.1% formic acid, solvent B: water. The gradient was: A 5% for 5 min, to 10% for 35 min, to 45% till 40 min.

TLC analysis. Thin layer chromatography was performed on Silica gel 60 F 254 (Merck) plates, the mobile phase was Chloroform: Methanol: Water (50:10:0.5). The plates were visualized with H_2SO_4 20% in methanol (Terpenoids) and NP/PEG (Polyphenols).

HPLC analysis. The methanol extract was dissolved in pure methanol and subjected to HPLC analysis on an Agilent 1200 Series HPLC System with diode array and MS detectors (negative ESI-MS) on a C-18 Phenomenex column (d - 4.6 mm, l - 250 mm), solvent A: acetonitrile with 0.1% formic acid, solvent B: water. The gradient was A 10% to 35% for 35 min, to 100% till 45 min. Flow rate was 1.0 ml/min. Retention times for compound **1** - 6.68 min, compound **2** - 10.44 min (Fig. 2).

NMR. The chemical structures of isolated individual compounds were elucidated using a (Bruker Ultra Shield 400 MHz) NMR spectrometer with ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC and HMBC experiments. The samples for the NMR analysis were dissolved in deuterated DMSO.

Anatomical analysis. Samples for microscopic slides were prepared from living, non-fixed material with a metal razor. Longitudinal, transverse and epidermal sections were prepared from the shoots, the medial part of the leaf blade and the leaf central vein. The samples were stained with a safranin solution for 24 hours and were placed on a glass slide in a drop of glycerine. An optical microscope Carl Zeiss, Jena was used for the micro-structural study. Images were obtained by a digital camera (Canon Digital IXV575).

Results and discussion. The visualized TLC plates showed and abundance of terpenoid and polyphenolic compounds present in the methanol extract, which corresponds well with the typical composition of this plant genus.

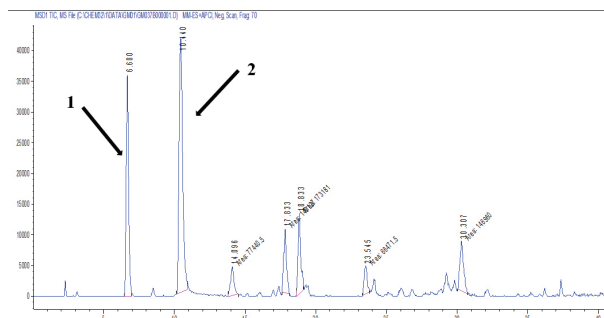


Fig. 2. HPLC-MS chromatogram of the methanol extract of *Daphne axilliflora*

The isolated compounds **1** (Daphnin) and **2** (Daphnetin) were identified based on their ^1H NMR, ^{13}C , COSY, HMBC and HSQC spectral data. The ^{13}C chemical shifts of **1** were: (C2 - C10) 160.1, 113.4, 144.7, 118.3, 114.5, 148.2, 134.0, 144.7, 112.3; sugar moiety (C'1 - C'6) 101.7, 73.3, 77.3, 69.8, 75.8, 60.8, and an m/z 339 [M-H] $^-$. The 2D NMR data suggested that the glucose is substituted on C7, corresponding to daphnin.

The ^{13}C chemical shifts of **2** (C2 - C10) 160.4, 111.3, 144.0, 129.3, 113.1, 161.3, 102.3, 155.6, 111.3, and an m/z 177 [M-H] $^-$ - corresponding to daphnetin. The spectral data of daphnetin and daphnin were in excellent agreement with those reported in the literature [9].

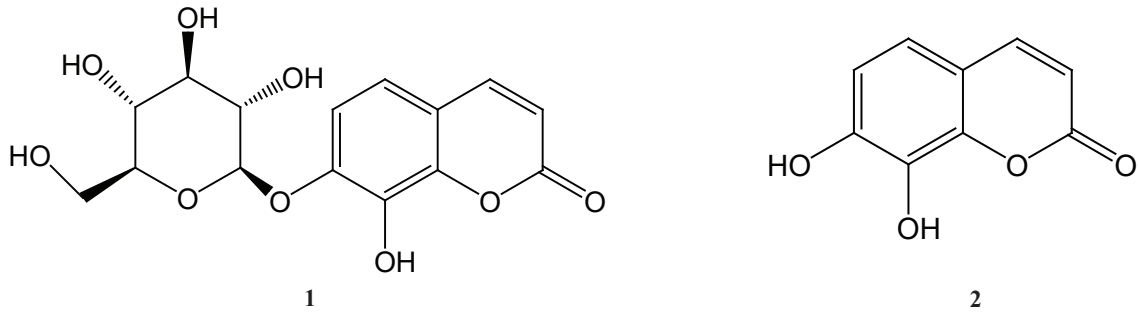


Fig. 3. Compound 1 (Daphnin) and compound 2 (Daphnetin)

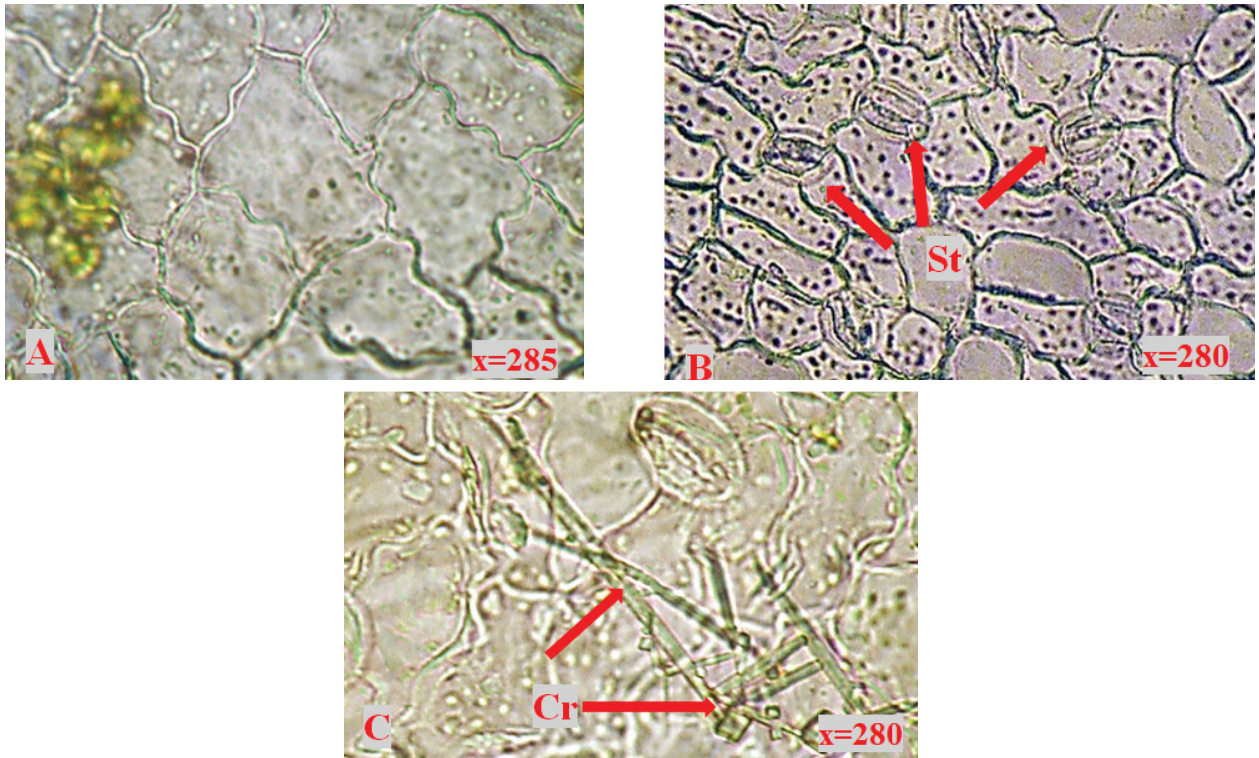


Fig. 4. *D. axilliflora* leaf epidermis; A- upper; B, C – lower; St – stomata; Cr – crystals

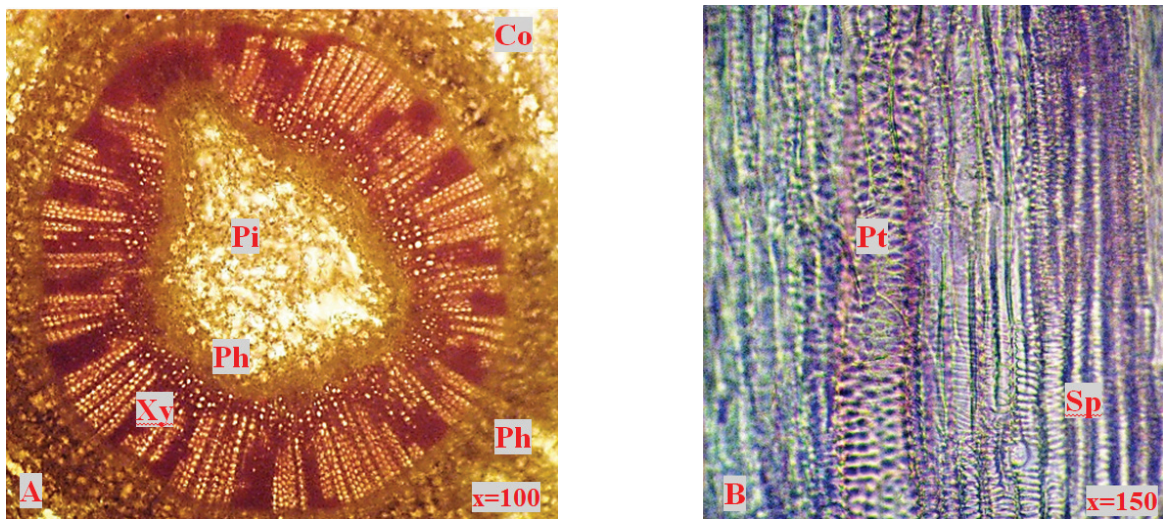


Fig. 5. *D. axilliflora* - transverse section of the stem; Pi – pith; Xy – xylem; Ph – phloem; Co – cortex; B - longitudinal section of the stem, xylem vessels; Sp – spiral thickening; Pt - pitted thickening

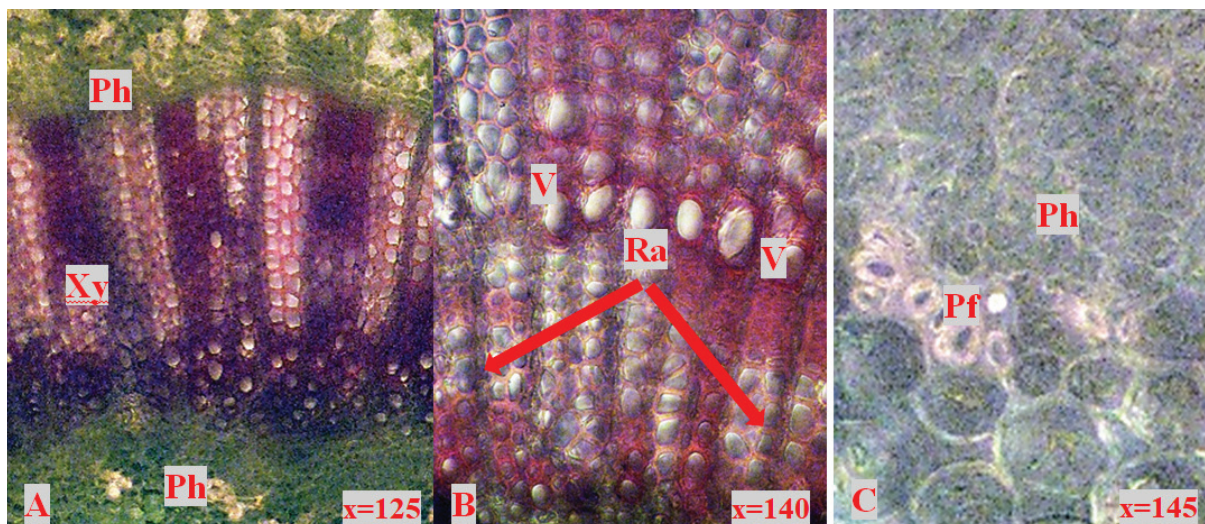


Fig. 6. *D. axilliflora* vascular cylinder section; A – xylem; B – xylem; C – phloem; Xy – xylem; Ph – phloem; Pf – phloem fibres; V – vessels; Ra – radial ray

Anatomical characteristics. The epidermis at both surfaces of the leaves is single layered. Cells of the upper epidermis are oriented chaotically, distinctly curved and with curved walls. On the lower epidermis also chaotic, curved, with curved walls. Leaves are hypostomatic. Stomata anomocytic, chaotically dispersed on the surface of the leaf. The inner walls of the guard cells are unequally thickened. The stomatal pore is spindle shaped. Cells of the lower epidermis contain well conspicuous chloroplasts, rhomboid and needle shaped crystals (Fig. 4).

The vascular system is monocyclic and bilateral. Wood is diffuse-porous. Annual rings are not very conspicuous. The tracheid and vessel openings are positioned in groups and radial files. Thin bands of tracheal elements are noticeable in the wood. Transition zones between primary and secondary xylem are relatively well distinguishable. Vessel openings are oval. Xylem parenchyma is apotracheal and the interposition on parenchymous cells is scanty metatracheal. Mechanical elements of the wood differ by diameter and wall thickening, both from each other as well as the xylem parenchyma. The borders of annual ring are not prominent. Radial xylem rays are distinctly in single-rows. When approaching vessel openings they do not bend and do not expand through the entire length of the xylem cylinder. Walls of vessels are characterized by spiral and pitted thickening. Perforation plates are fully perforated. Radial xylem rays heterogeneous, in a single row, short or long, respectively of 2 to 4 or up to 19 cells tall (Figs. 5, 6). Phloem fibers are present in relatively small numbers.

This is the first phytochemical study of a Caucasian endemic plant *Daphne axilliflora*. The plant material shows an abundance of terpenoid and polyphenolic secondary metabolites, similar to other members of this genus [16]. Two known coumarins were isolated from the methanol extract of the aerial parts. The identified structural peculiarities provide valuable information for the correct identification and standardization of the *D. axilliflora* plant material.

Acknowledgments. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation; grant PhD_17_34; project – “Phytochemical and biological study of *Daphne glomerata* Lam, a native species of Georgia”.

REFERENCES

- საქართველოს ფლორა, ტ. IX, გვ. 50 – 60 “მეცნიერება” თბილისი 1984 წ.
- Н.А.Анели: Анатомическое строение междуузлия, как диагностический признак; Химия и биология активных веществ лекарственных растений Грузии, изд. «Мецниереба» Тбилиси 1969 г., ст.148-165
- Н.А. Анели: Атлас Эпидермы листа; изд. Мецниереба, Тбилиси 1975г., ст.36-38;
- Флора СССР, 1949 г., Том XV, стр. 490-491
- Alfarius Eko Nugrohoa et al. Daphnane Diterpenoids from *Daphne altaica* Natural Product Communications, 2016 Vol. 11 No. 8 1073 – 1075
- Baek-Soo Han et al.; Daphnane and Phorbol Diterpenes, Anti-neuroinflammatory Compounds with Nurr1 Activation from the Roots and Stems of *Daphne genkwa* Pharm. Bull. (2017) 40, 2205–2211
- Baqar S. R., Medicinal and Poisonous Plants of Pakistan. Printas Press, 1989, p. 161
- Dar M. Y., Ara T., Akbar S., A New Prenylated Coumarin from *Daphne oleoides* and its Cytotoxic Activity, Chemistry of Natural Compounds, 2019, Vol. 55, No. 1, January
- Jewers K., & Zirvi K. (1978). The Coumarin Glycosides of *Daphne acuminata*: Use of ¹³C-NMR Spectroscopy for their Identification. *Planta Medica*, 33(04), 403–406.
- Juskovic M. et al. (2017). Phytochemical screening, antioxidants and antimicrobial potential of leaves of *Daphne laureola* L. *Oxidation Communications* 40. 1058-1069
- Kouharu Otsuki et al. Daphneodorins A–C, Anti-HIV Gnidimacrin Related Macrocyclic Daphnane orthoesters from *Daphne odora*, *Organic Letters* 2020 (1):11-15
- Qian Sun et al. Flavans with cytotoxic activity from the stem and root bark of *Daphne giraldii*, *Royal Society of Chemistry Advances* 2016, 6, 55919-55929
- Sovrlić M. et al. Phytochemical, Antioxidant and Antimicrobial Profiles of Extracts of *Daphne alpina* (Thymelaeaceae) L Leaf and Twig from Mt Kopaonik (Serbia), *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. (2015).14(7), 1239-1248
- The Plant List, 2012, <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=daphne> Working list of all known plant species.
- Tongur T., Erkan N., Ayranci E., Investigation of the compo-

sition and antioxidant activity of acetone and methanol extracts of *Daphne sericea* L. and *Daphne gnidioides* L. *Timur J Food Sci Technol*, 2018, 55(4):1396–1406
16. Xu, W.-C., Shen, J.-G., & Jiang, J.-Q. (2011). *Phytochemical and Biological Studies of the Plants from the Genus Daphne*. *Chemistry & Biodiversity*, 8(7), 1215–1233

SUMMARY

COUMARINS FROM *DAPHNE AXILLIFLORA* (KEISSEL.) POBED. AND THE ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF ITS LEAVES AND STEMS

¹Moshiashvili G., ¹Mchedlidze K., ¹Aneli J., ²Pichette A., ^{1,2}Mshvildadze V.

¹Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Tbilisi, Georgia; ²Laboratoire LASEVE, Université du Québec à Chicoutimi, Département des Sciences Fondamentales, Chicoutimi, Québec, Canada

The aim of the study was to determine the stable diagnostic traits of a Caucasian endemic plant *Daphne axilliflora* (Keissl.) Pobed. and study its phytochemical composition.

The following stable diagnostic characteristic were identified during the microstructural analysis: leaf surface glabrous, hypostomatic, dorsoventral; epidermal cells chaotic; curved with curved walls on both the upper and lower epidermis; stomata anomocytic; well visible chloroplasts, rhomboid and needle shaped crystals in lower leaf epidermis; leaf vascular bundles reverse-collateral; vascular system monocyclic, bilateral; wood diffuse-porous; xylem parenchyma is apotracheal, scanty metatracheal; vessel walls are predominantly characterized by spiral and pitted thickening; collenchyma lamellar; radial rays in single rows, heterogeneous.

Phytochemical analysis showed the presence of terpene and phenolic substances, including coumarins. Two well-known coumarins (daphnin and daphnetin) were isolated and identified. **Keywords:** *Daphne axilliflora*, Plant Anatomy, Phytochemistry, Coumarins.

РЕЗЮМЕ

КУМАРИНЫ ВОЛЧЕЯГОДНИКА *DAPHNE AXILLIFLORA* (KEISSEL.) POBED. И АНАТОМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕГО СТЕБЛЕЙ И ЛИСТЬЕВ

¹Мошиашвили Г.М., ¹Мчедлидзе К.З., ¹Анели Дж.Н., ²Пишет А., ^{1,2}Мшвилдадзе В.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия; ²Квебекский университет, Шикутими, Канада

Целью исследования явилось определение стабильных диагностических признаков стеблей и листьев произрастающего в Грузии и эндемика Кавказа из рода волчегородника - *Daphne axilliflora* (Keissl.) Pobed. и фито-

химическое изучение полученного из них метанольного экстракта. В ходе микроструктурного анализа выявлены следующие стабильные диагностические признаки: лист бифациальный, гипостоматический, дорсовентральный; клетки эпидермиса расположены хаотично; изогнутые с изогнутыми стенками на верхнем и нижнем эпидермисе; устьица парацитные; в эпидермисе листа хорошо видны хлоропласты, ромбовидные и игольчатые кристаллы; сосудистые пучки листьев обратно-коллатеральные; сосудистая система моноциклическая, билатеральная, древесина диффузно-пористая, древесная паренхима апотрахеальная и скудно мататрахеальная; стенки сосудов спирально утолщены; колленхима пластинчатая; радиальные лучи однорядные, неоднородные.

Фитохимический анализ показал наличие терпеновых и фенольных веществ, в том числе кумаринов. Выделено и идентифицировано два известных кумарина – дафнин и дафнетин.

რეზიუმე

DAPHNE AXILLIFLORA (KEISSEL.) POBED.-ს კუმარინები და მისი ფოთლისა და ღეროს ანატომიური თავისებურებანი

¹გ.მოშიაშვილი, ¹კ.მჭედლიძე, ¹ჯ.ანელი, ²ა.პიშეთი, ^{1,2}ვ.მშვილდაძე

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი.ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო; ²კვებეკის უნივერსიტეტი, შიკუტიმი, კანადა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში გავრცელებული სახეობის *Daphne axilliflora* (Keissl.) Pobed.-ის ღეროს და ფოთლის მდგრადი სადიაგნოსტიკო ნიშნების შესწავლა და მათგან მიღებული ექსტრაქტების ბიოლოგიური აქტივობის შეფასება.

მცენარის მიკროსტრუქტურული კვლევის შედეგად დადგინდა შემდეგი სახის მდგრადი სადიაგნოსტიკო ნიშნები: ფოთოლი ბიფაციალური ფორმის, დორსოვენტრალური სტრუქტურის, ჰიპოსტომატური. ზედა და ქვედა ეპიდერმისის უჯრედები არადაგვირგვინებულნი, მრუდხაზიანი და მრუდკედლიანი; ფოთლის ქვედა ეპიდერმისში გამოკვეთილია ქლოროპლასტები, რომბოიდური და იგოლურები კრისტალები. სავენტილაციო აპარატის განლაგება ქოტურია, ბაგე ანომოციტური აგებულების. ფოთლის გამტარი ქსოვილი ჭურჭელობოჭოვანი, უკუ-კოლატერალური სტრუქტურით ხასიათდება. ტრანზიტორული სისტემა მონოციკლური, ბილატერალური; მერქანი გაფანტულჭურჭლოვანი, აპოტრაქეალური და მწირი მეტატრაქეალური; ჭურჭელების კედლები ძირითადად სპირალურად გასქელებულია; რადიალური სხივები - ერთრიგის, პეტეროგენული.

ფიტოქიმიურმა კვლევამ დაადასტურა მცენარეში ტერპენული და პოლიფენოლური ნაერთების, მათ შორის, კუმარინების არსებობა. გამოყოფილია და იდენტიფიცირებულია ორი ცნობილი კუმარინი - დაფინი და დაფნეტინი.

РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО-КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНЫХ, МИНЕРАЛЬНЫХ И ЖИВОТНЫХ РЕСУРСОВ ГРУЗИИ

Явич П.А., Чурадзе Л.И., Кахетелидзе М.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

В настоящее время для получения лечебно-косметических препаратов широко используются минеральные воды и лечебные грязи. Соли и грязи Мертвого моря [15,31] используются в составе кремов, масок, лосьонов, масел для тела, шампуней, мыл. Препараты, полученные из них, используются при лечении многих кожных заболеваний, смягчают воспаления, раздражение, улучшают тонус кожи и увлажняют ее. Аналогичные продукты созданы с использованием компонентов Сакского озера [12], иловой грязи озера Эльтон [21], косметика ЕСО-SAPROPEL (пр-во Республика Беларусь) [17], Балдонской лечебной грязи (Латвия) [7] и многих других [22,39]. В Грузии находится месторождение лечебной грязи Ахтала псевдовулканического происхождения, широко применяемая в лечебных целях [2,18].

Целью исследования явилась разработка ряда рецептур лечебно-косметических препаратов с использованием растительных и минеральных ресурсов Грузии.

Материал и методы. Рассмотрим основной химический состав и фармакологический эффект использованных в работе веществ. В процессе проведения исследования использованы растительное и минеральное сырье из ресурсов Грузии.

Лечебная вулканическая грязь курорта Ахтала, благодаря высокой пластичности, теплоёмкости и медленной теплоотдаче, используется для лечебных ванн, аппликаций и тампонов. Эффективно лечит кожные заболевания, болезни конечностей и нервной системы, устраняет гинекологические и кожные проблемы, часто используется в лечебно-косметических целях. По нашим усредненным данным, влажность грязи составляет до 30%, зольность - до 55,5%; содержание катионов железа - 4,2%; алюминия - 5,12%, кальция - 4,08%, магния - 2,06%, йода - 0,9 мг%, натрия - 1,46%, калия - 2,21%, аниона йода - 0,9 мг%. Грязь также содержит катионы лития, бария, марганца, стронция, анион брома, органические вещества, используется в виде аппликаций для улучшения кожи лица. В данном исследовании грязь Ахтала использовалась в трех вариантах:

1. Неотжатую грязь выдерживали в автоклаве при температуре 80-85° и давлении 1,5 атм. в течение 1,5 часа, гомогенизировали и вводили в основу крема по типу масло/вода.

2. Определённое количество грязи в колбе с обратным холодильником экстрагировали при температуре 60-70° смесью масло - этанол 96% [29,30]. Увеличение количества липофильных веществ в масле, которое использовалось в дальнейшем, составляло до 130-140%. Использовались масло катрана, косточек абрикоса и винограда, плодов шиповника.

3. Определённое количество грязи в реакторе с обратным холодильником и постоянным перемешиванием заливалось обессоленной водой в 2-кратном количестве по отношению к массе грязи, выдерживалось при температуре 85-90° в течение 2 часов, после чего масса центрифугировалась при числе оборотов 6000 об/мин. Получен солевой раствор с содержанием суммы основных солей в количестве 0,3-0,33%.

Природные соли нормализуют водно-солевой баланс, по-

вышают тургор и эластичность кожи, способствуют разглаживанию морщин, оказывают противовоспалительное действие. Эффект морской и грязевой соли обусловлен комплексом минералов, стимулирующих обмен веществ, очищающих кожу, восстанавливающих ее природную эластичность. Известно противовоспалительное действие хлорида магния при лечении медленно заживающих язв. Действие солей магния связано и с повышением тканевого иммунитета. Органические и неорганические соли кальция обладают противовоспалительным свойством, восстанавливая нарушение электролитного равновесия в очаге воспаления. Хлорид натрия способствует улучшению микроциркуляции и капиллярного кровотока, ускорению рассасывания воспалительных очагов, активизации противосвертывающей системы. Эти факторы обуславливают анальгезирующий, противовоспалительный, противозудный эффекты.

Жир печени катрана. В состав акульего жира (жир печени катрана) входят алкилглицеролы с выраженной бактериостатической, бактерицидной, антимикробной, фунгицидной активностью, способствуя повышению сопротивляемости организма различным инфекциям и их подавлению. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты восстанавливают и формируют новые клетки. Витамин А способствует усвоению белка, повышает иммунитет, поддерживает и восстанавливает эпителиальные ткани, формирует кости зубов, защищает от множества инфекций, приостанавливает процесс старения. Наличие витамина Е, сквалена обуславливает противоопухолевый, антиоксидантный, противовоспалительный эффекты, скволамина - антибактериальное и противогрибковое действие [8,9].

Бентонитовая глина Асканского месторождения (Грузия). Bentonитовые глины способствуют уменьшению количества себума, очищению и сужению пор на лице, удалению токсинов и тяжелых металлов [1].

Перлит, вспученный для аналитических работ из месторождения в районе озера Паравани (Грузия), используется в качестве сорбента, абразива, наполнителя [36].

Сухой экстракт из листьев и стеблей зеленого чая (Extract de siccis viridis tea foliis et caulibus condensata) содержит полифенолы- эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), эпигаллокатехин (EGC), флавоноид кверцетин, витамины С и Е. Проявляет антиоксидантное, цитопротекторное и антиканцерогенное действие. Благодаря кардиоваскулярному и антиатерогенному действию, флавоноиды зеленого чая улучшают микроциркуляцию и тонус кровеносных сосудов [34,37].

Лист алоэ древовидного (Folium Aloe arborescens) содержит оксиметилантрахиноны, антрагликозиды, полисахариды, дикарбоновые кислоты, оксикислоты жирного ряда, ароматические кислоты, витамины, ферменты, фитонциды, биогенные стимуляторы. Препараты из него, благодаря антиоксидантной активности, усиливают репаративные процессы, оказывают ранозаживляющее, радиопротекторное, противовоспалительное, бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении различных групп микробов, полисахариды способны стимулировать рост новых клеток, предотвращая образование рубцов [20].

Экстракт из цветков и стеблей календулы содержит каротиноиды, флавоноиды, эфирное масло, стерины, тритерпеноиды, полисахариды, микро- и макроэлементы. Проявляет бактерицидные, противовоспалительные, антибактериальные, антисептические, антиоксидантные, заживляющие свойства, стимулирует кровообращение и лимфодренаж [14].

Сухой экстракт цветков ромашки - основными действующими веществами являются 11 видов веществ флавоноидной природы, в основном апигенин, наряду с органическими кислотами, витаминами К, В, р-каротином, токоферолом, полисахаридами. Обладает спазмолитической активностью, противовоспалительным, противоаллергическим действием, снижает воспалительные процессы. Используется при нормальной, сухой, чувствительной, раздраженной коже, теряющей эластичность, стареющей, при появлении морщин, тонизирует, освежает, омолаживает, придает упругость изменяет себиум кожи [13].

Сухой экстракт побегов розмарина - основными биологически активными веществами являются сумма фенолокислот (розмариновая, кофейная кислота, карнозиновая кислота), а также флавоноиды, танины. Обладает выраженными антиоксидантными, антисептическими, антимикробными свойствами. Используется в качестве компонента косметических средств для лечения угревой сыпи, тонизирующих средств для всех видов кожи, для восстановления ее упругости и защиты кожи от воздействия неблагоприятных внешних факторов [22].

Экстракт лакричника обладает антиоксидантными и детокс-свойствами, оказывает смягчающее и противовоспалительное действие, очищает и отбеливает кожу, активизирует водно-солевой обмен, обладает ранозаживляющим действием. Стимулирует формирование волокон коллагена, препятствуя старению кожи, способен к улучшению себума и очищению кожи, без раздражения эпидермиса [12].

При получении косметических продуктов используются жирные масла [10]. В данном исследовании использованы следующие масла: морковное обладает питательными, защитными, восстанавливающими, антиоксидантными свойствами, в косметологии применяется при сухой и чувствительной коже. Содержит каротиноиды, токоферол, витамины (А, В, С, Д, Е), микроэлементы (цинк, фосфор, железо, марганец). Масло из виноградных косточек содержит до 70% олеиновой кислоты, нормализует липидный обмен, повышает упругость и эластичность кожи, укрепляет стенки кровеносных сосудов, способствует заживлению ран и порезов. Масло из плодов облепихи содержит сумму каротиноидов от 300 до 1000 и более мг/100 г, токоферолы, стерины, фосфолипиды, витамин К, глицериды олеиновой, линолевой, пальмитолеиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот. Обладает антиоксидантным, цитопротекторным и общеукрепляющим действием. Стимулирует репаративные процессы в коже и слизистых оболочках, ускоряя заживление поврежденных тканей, уменьшая интенсивность свободнорадикальных процессов. Масло из плодов шиповника, наряду с витаминами и незаменимыми жирными кислотами, содержит транс-ретиновую кислоту. Спектр применения - восстановление липидного барьера кожи, укрепление стенок сосудов, удаление угревой сыпи, воспалений, повышение упругости кожи и уменьшение обвисания, лечение дерматита, псориаза и экзем. Эфирные масла плодов лимона и листьев эвкалипта обладают антисептическими, ранозаживляющими, антибактериальными, противогрибковыми и антиоксидантными свойствами [27].

Из применяемых эмульгаторов в производстве фармацевтических продуктов [27,28] использованы пропиленгликоль (связывает воду, является увлажнителем, эмульгатором и проводником запахов), моноглицериды дистиллированные, цетил пальмитат, эмульсионный воск, полиэтиленгликоли Пэг-40, 60, 400, 2000, полисорбаты 60, карбопол 940, полисорбат-20, 60 (эмульгаторы и стабилизаторы, одновременно препятствуют излишнему испарению влаги, эффективно удаляют избыток себума и грязь с кожи), в качестве антисептиков - хлоргексидин и бензойная кислота, в ряде случаев, метилли и пропил бензоаты. Альфа и бета гидрокислоты (салициловая, гликолевая, молочная, миндальная, лимонная) воздействуют на кожу на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [3]. Динатрий ЭДТА - антиоксидант, хелатирующее вещество, увеличивает пенообразование, усиливает действие консервантов [25]. В качестве веществ, удерживающих влагу на поверхности кожи, использованы глицерин, сорбитол и мочевины [33].

При изучении физико-химических характеристик полученных продуктов и соответствия их стандартам использовались тесты по ГОСТ 31460-2012. "Кремы косметические" и ГОСТ 31679-2012. "Продукция косметическая жидкая" [5,6], а также дополнительно ряд тестов, позволяющих оценить их качество [11]. Учитывая безопасность применения в накожной практике веществ, которые использовались в рецептуре разработанных косметических средств (ориентируясь на литературные данные по содержанию их в косметологических препаратах) и направленность применения в косметической практике, испытание эффективности их использования проведено на добровольцах. Полученные результаты определялись визуально и по объективным ощущениям добровольцев.

Результаты и обсуждение. *Разработка рецептуры крема для лечения жирной и проблемной кожи.* В качестве основы для крема разработана эмульсия, состоящая из воды обессоленной, моноглицеридов дистиллированных, цетил пальмитата, эмульсионного воска, масла косточек винограда, карбопола 940, полисорбата-20 и 60 в соотношении 1:3. Судя по данным испытаний, основа являлась коллоидно-термостабильной [5].

В качестве биологически активных веществ использованы продукты, получаемые из флоры и фауны Грузии - эфирные масла из плодов лимона и листьев эвкалипта, сухие экстракты из листа алоэ древовидного, стеблей календулы, листьев и стеблей зеленого чая, экстракты из грязи Ахтала, получаемые с помощью жирных масел из плодов шиповника, косточек абрикоса и винограда, печени катрана. Из разработанных вариантов крема, с учетом их физико-химических свойств, отобрано 3 рецептуры, удовлетворяющие всем требованиям ГОСТа (таблица).

При изучении процесса высвобождения биологически активных веществ из крема использовался метод диффузии из 5% агарового геля для «микробиологических целей». В качестве индикаторов использованы 3% водный и спиртовой растворы хлорида железа, алюминия хлорида в 70% спирте этиловом. Измерение диаметра пятна окрашенной или флюоресцирующей зоны, образовавшейся вокруг вырезанной лунки в геле, в течение 12 часов показало, что во всех случаях оно находится в пределах 3,5-4,5 см. Этот результат позволяет предположить возможность проникновения использованных биологически активных веществ (БАВ) в кожный покров в достаточном количестве, причем наибольшие значения зафиксированы в случае использования крема, содержащего извлечение жира печени катрана.

Таблица. Рецептура кремов

Наименование компонента	Крем №1 количество (%)	Крем №2 количество (%)	Крем №3 количество (%)
Эфирное масло из плодов лимона	0.2	0.2	0.2
Эфирное масло листьев эвкалипта	0.2	0.2	0.2
Экстракт гязи Ахтала маслом из косточек винограда		3.0	
Экстракт гязи Ахтала маслом косточек абрикоса			2.0
Экстракт гязи Ахтала маслом плодов шиповника		2.0	3.0
Кислота салициловая		3.5	
Кислота борная		3.0	
Экстракт гязи Ахтала маслом катрана	5.0		
Сумма сухих экстрактов из листа алоэ древовидного, стеблей календулы, листьев и стеблей зеленого чая (1:1:1)	4.5		
Вода обессоленная	До 100	До 100	До 100

Величина осмотической активности кремов [11] при проведении исследования в течение 14 часов составила 165-180%, причем уже к концу первого часа ее величина находилась на уровне 35-40%. Эти данные позволяют прогнозировать достаточно большой отток гнойно-некротического отделяемого из гнойных прыщей и ранок, что является необходимым требованием к кремам и мазям предназначенным в лечебной и косметической медицине при лечении проблемной кожи. Кремы характеризуются хорошей намазываемостью и впитываемостью, что установлено как при нанесении 1 г крема на кожу добровольцев в районе локтевого сустава, так и методом двух стекол [11]. Причем, более эффективно всасывается крем, в котором содержится экстракт с маслом печени катрана.

Наиболее эффективным в плане скорости регенерации ран оказался крем, содержащий экстракт масла печени катрана. При применении этого крема время заживления ранок составило, в среднем, 7-8 суток, при применении остальных двух кремов - 8-11 суток. Аналогичная эффективность установлена при использовании кремов при угревой болезни: в случае применения крема с маслом катрана уменьшение площади поражения на 50% наблюдалось на 4-6 сутки, у остальных кремов - 5-8 суток. Однако, учитывая сенсорные свойства масла катрана, необходима предварительная психологическая подготовка больного. Результаты исследования разработанных вариантов крема позволяют прогнозировать возможность их успешного применения в косметической практике.

Разработка рецептуры скрабов. Скраб представляет собой косметический крем или гель, содержащий твердые частицы различного размера, в зависимости от типа кожи, способствующий отшелушиванию мертвых клеток. Скрабирующие элементы могут быть минерального происхождения – частички глины или песка, вулканический скраб; растительного – измельченные виноградные, абрикосовые или малиновые косточки, кофейные зерна, часто в комбинации с другими веществами. В состав скрабов часто добавляются БАВ. Это могут быть витамины А, Е и С, растительные экстракты из листьев зеленого чая, чайного дерева, розмарина, эвкалипта, алоэ, растительные масла (оливковое, жожоба, миндальное, лавандовое, персиковое), альфа

и бета гидроксикислоты. Добавляемые БАВ способствуют омолаживающему эффекту, улучшению кровообращения, увлажнению кожи, тонизируют ее и, что особенно важно, снижению уровня раздражения при проведении процедуры. Наличие в скрабах отдельных гидроксикислот либо их комбинаций позволяет получить эффект пилинга, наряду с механическим действием.

Рассмотрим состав и эффект применения некоторых из наиболее употребляемых скрабов. Очищающий скраб для кожи лица «Бесконечная свежесть» используется при нормальном и смешанном типах кожи. В состав скраба входят вода дистиллированная, перлит, хлорид натрия, экстракт цветков лотоса и розы, сорбитол, глицерин, пропиленгликоль, лимонная кислота, бензоат натрия, салициловая кислота, ароматизаторы. Он глубоко очищает, увлажняет, матирует кожу, сужает поры и удаляет омертвевшие клетки, обновляя верхний слой кожи, благодаря чему устраняется жирный блеск и появляется ощущение свежести, восстанавливается внутриклеточный баланс [23].

В составе скраба Nov Age для механической очистки кожи используется гидратированный диоксид кремния. Наличие молочной кислоты способствует легкому химическому пилингу, удаляет омертвевшие клетки, обновляя верхний слой эпидермиса. Масло ши защищает кожу от раздражения, поддерживает ее увлажненной, мягкой и эластичной. Эффект применения - удаляет омертвевшие частицы кожи, очищает ее от загрязнений, остатков макияжа и излишнего блеска, делает кожу сияющей, гладкой, свежей и увлажненной, стимулирует обновление клеток кожи, сужает поры, придает коже сияние [19].

В некоторых рецептах скрабов используются натуральные сорбенты [4,16,24,35,38]. В составе маски-скраба Masque Purifiant для жирной кожи использован каолин и экстракт из листьев чилийской мяты, которые уменьшают и контролируют выработку себума, уменьшают жирный блеск, очищают и матируют кожу. Снижению травматического эффекта способствуют наличие в рецептуре масла плодов шиповника (ретинол) и оксида цинка [35]. Наличие в скрабе черной вулканической камчатской глины способствует лечению жирной и проблемной кожи. Используется для лечения прыщей, акне и черных точек. Отшелушивает

эпидермис, устраняя омертвевшие частички, очищая поры от токсинов, загрязнений, шлаков, нормализует избыток себиума. Рекомендуется в случае увядающей кожи, уменьшает вялость эпидермиса и, как следствие, количество морщин. В скрабе в комбинации с экстрактами листьев зеленого чая и можжевельника находится масло из косточек миндаля [4]. Vichy Глубокое очищение 3 в 1 фактически представляет собой крем-маску, содержащую каолин в концентрации 25%, а в качестве скрабирующих элементов - диоксид титана, полиэтилен, оксид хрома, в качестве средства для химического пилинга - гликолевая и салициловая кислоты, как снижающие возможность раздражения кожи - глюконат цинка, кукурузный крахмал, глицерин, дикалий глицирризинат, динарий этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), ксантановая камедь. Получаемый эффект от применения - устранение жирного блеска, очищение и уменьшение размера пор, количества черных точек и, как следствие, воспалительных элементов, при этом матируется и выравнивается поверхность кожи [38]. Скраб Малавит, содержит диоксид кремния. Действие, как пилинга достигается благодаря наличию лимонной кислоты. Присутствие касторового масла, экстрактов подсолнечника, жасмина, клевера, гаммелиса, миндаля, геля алоэ уменьшают возможность раздражения. Эффект действия - удаление ороговевших клеток кожи, глубокое очищение пор и при этом, стимуляция процесса обновления. Причем, по данным рекламы, практически отсутствует травматическое действие [24]. В состав многих скрабов входит сода [16]. Наличие гранул соды способствует механическому действию, она отшелушивает кожу, что ускоряет процесс регенерации, одновременно препятствует появлению воспалений.

При разработке скраба в виде основы использован гель, состоящий из воды обессоленной, моноглицеридов дистиллированных, эмульсионного воска, Пэг-400, Пэг-2000, цетил пальмитата, масла косточек винограда, карбопола 940, пропиленгликоля, полисорбата-60 в определенном соотношении. Подобный состав позволяет получить коллоидно стабильный гель, при добавлении в который ряда биологически активных веществ в определенных количествах не наблюдается нарушения коллоидной структуры. Ориентируясь на литературные данные, в гель вводились измельченные косточки черного винограда с размером частиц не более 0,5 мм, что позволило проводить процесс скрабирования в деликатном режиме, причем наличие в косточках танина уменьшает вероятность возможных повреждений кожи либо приводит к более быстрому ее заживлению. Нарушений коллоидной структуры основы не происходит до 6% содержания в ней измельченных косточек винограда, однако уже при 3% на дне пробирок после центрифугирования обнаруживаются единичные твердые частицы. В связи с этим использовались частицы косточек винограда в количестве до 3% к массе основы (здесь и далее % указан в пересчете на окончательный состав пилинга). Как показало применение системы (основа - измельченные косточки винограда) на добровольцах, кожа хорошо очищается от загрязнений и остатков макияжа, в определенной мере удаляются омертвевшие клетки, кожа становится более гладкой. Для повышения косметического эффекта в составе рецептуры скраба использованы бентонитовая глина Асканского месторождения (Грузия) и перлит, вспученный для аналитических работ из месторождения в районе озера Паравани (Грузия). Характер их частиц - пудра, размер менее 0,16 мм. При добавлении в начальную форму скраба последовательно бен-

тонитовой глины в количестве не более 1,5% и после набухания, перлита в количестве до 2% изменения коллоидной стабильности либо отделения твердой фазы не наблюдается. При нанесении на кожу предотвращается образование закупоренных пор, смягчаются последствия угревой сыпи, освежается цвет лица, снижается количество себума, уменьшается интенсивность жирного блеска. Для получения эффекта пилинга в скраб вводилось 2% миндальной кислоты и по 1% лимонной и молочной кислот. Согласно литературным данным, каждая из этих кислот обладает антиоксидантным эффектом, способна к нейтрализации свободных радикалов и устранению последствий их негативного воздействия, обладает отшелушивающим и увлажняющим свойствами, благодаря чему активизируются механизмы обновления клеток кожи. Наблюдается повышение эластичности кожи, сокращается глубина морщин, освежается цвет лица и уменьшается уровень пигментации пятен. Скраб способствует удалению дефектов кожи и сглаживает рельефа благодаря пролонгированному действию оксикислот. В случае явно выраженного заболевания акне, а также в постакне период, в скраб дополнительно вводится 2,5% салициловой кислоты. При использовании оксикислот в вышеуказанных пределах их присутствие не влияет на коллоидную стабильность, оказывает необходимый эффект, не вызывая болевых ощущений. pH скраба остается в пределах 3,8- 4,1. Для защиты липидного слоя кожи в процессе очищения в скраб, наряду с маслом косточек винограда, вводятся масла из плодов шиповника и косточек миндаля. Количество масел подбиралось исходя из литературных данных, возможности нарушения коллоидной стабильности и определения на добровольцах их ощущений при повышении уровня жирности кожи (в этом случае скраб в количестве 5,0 г наносился на участок кожи 2 см² 2 раза в день в течение 10 дней). Согласно полученным результатам, нарушения коллоидной стабильности не наблюдалось до 8,5% общего содержания масел. В случае сухой и нормальной кожи при добавлении к скрабу более 7,0% суммы масел (1:1) наблюдались неприятные ощущения, выраженные в зуде либо в изменении цвета кожи. В случае жирной и проблемной кожи, эти явления проявлялись уже при добавлении 4,0%. Ориентируясь на литературные и полученные данные, в скраб добавлялось по 1,5% каждого из масел. Согласно имеющимся данным, к растительным экстрактам, которые стимулируют заживление микротравм, предупреждают раздражение и шелушение, повышают тонус кожи, относятся экстракты из листьев зеленого чая и алоэ. По данным центрифугирования, сухие экстракты из них могут быть использованы в количестве до 3,0% каждого. В качестве антисептика использованы хлоргексидин и бензойная кислота в количествах по 0,5%.

Разработанный скраб, объединяя два вида пилинга (корректный механический и легкий химический), мягко и эффективно очищает кожу, способствует активной эксфолиации. Уменьшается количество себиума и жирный блеск кожи, скраб способствует устранению дефектов кожи и сглаживает рельеф (снижение количества камедонов, прыщей и расширенных пор, наряду с этим уменьшение сухости кожи и площади раздраженной поверхности). При этом нормализуется тургор, эластичность, гибкость кожи, она становится более нежной и бархатистой. Заметно улучшается состояние жирной и проблемной кожи и в постакне период. Рассмотрим действие отдельных компонентов скраба.

Отшелушивающие частицы трех видов (косточки винограда, бентонитовая глина, перлит) мягко очищают эпидер-

мис от ороговевших клеток, сорбируя и избыток себума, полируют кожный покров, очищают поры и способствуют их сужению, удаляют количество «черных точек». Миндальная, лимонная и молочная кислоты способствуют увлажнению кожи и отшелушивают ее поверхность, при этом активизируется природный механизм обновления клеток кожи. Используемые для защиты липидного слоя кожи растительные масла и экстракты предупреждают раздражения и стимулируют заживление микротравм. Вышеизложенное приводит к обновлению кожи, улучшению её внешнего вида.

Разработка рецептуры лосьонов. Согласно существующей терминологии, лосьон - косметическое средство для ухода за кожей в виде водного или водно-спиртового раствора, содержащее БАВ. Наибольшее применение нашли лечебно-профилактические лосьоны, в состав которых входят вещества растительного и минерального происхождения из флоры, фауны и минеральных ресурсов. Приводим описание разработки лосьона с использованием природных ресурсов Грузии. В качестве части водной составляющей лосьона использован водный раствор солей, содержащихся в лечебной грязи Ахтала, после центрифугирования, разбавленный дистиллированной водой в соотношении 1:2 до 0,3% концентрации. Следует учитывать природные соли в растворах способны оказывать противовоспалительное действие, нормализовать водно-солевой баланс, повышать тургор и эластичность кожи, улучшая ее внешний вид, что описано в большом количестве исследований по применению морских и грязевых растворов и комплекса минералов, присутствующих в них. Так, например, соли кальция способны оказывать противовоспалительный эффект. Хлорид натрия улучшает микроциркуляцию в тканях, за счет этого увеличивает скорость рассасывания очагов воспаления. Эти факторы обуславливают анальгезирующий, противовоспалительный, противозудный эффекты.

Разработка рецептуры лосьона для жирной и проблемной кожи. Состав: в центрифугат грязи Ахтала добавляется 25% этанола, т.е. минимальная концентрация, при которой наблюдается умеренное обезжиривание кожи, легкое вяжущее и дезодорирующее, тонизирующее действие на кожу в связи с уменьшением поверхностного натяжения воды. В качестве солюбилизаторов использованы смесь пропилен гликоля, который является и эмоментом; Пэг-40 - продукт гидрогенизации касторового масла, который наряду с эффектом солюбилизации, способствует восстановлению естественного уровня влажности кожи, очищает и успокаивает её; Пэг-60 так же получен из гидрогенизированного касторового масла, но имеет другую консистенцию, ароматизатор, смягчает кожу, растворяет органические загрязнения. По нашим данным, наилучший эффект солюбилизации наблюдается при применении этих трех веществ совместно в соотношении 1:1:1 и общей концентрации 8,6%. В качестве эмолента в состав лосьона входит глицерин в количестве 5%. Для получения кератолитического и антисептического эффекта использованы ряд гидроксикислот. Салициловая кислота (кератолитическое, антисептическое, дезодорирующее средство) в 0,5% концентрации; миндальная - наряду с кератолитическим действием, обладает умеренной бактерицидной активностью - 3%; молочная кислота в концентрации 3%, слабый кератолитический эффект, обеспечивающий коррекцию внешних дефектов кожи. Все гидроксикислоты являются ревитализаторами, стимулируя синтез коллагена и активируя регенерацию дермы на клеточном уровне. Вве-

дение в состав лосьона борной кислоты в 0,5% количестве способствует антисептическому действию. Лимонная кислота в том же количестве проявляет слабый отбеливающий эффект. Для обеспечения естественного увлажнения кожи использована мочевины в количестве 3%. Известно, что она способна вытягивать влагу из глубоких слоев кожи и перемещать ближе к верхнему слою эпидермиса, при этом препятствуя ее испарению. Наряду с этим, мочевины отшелушивает ороговевшие клетки, что способствует регенерации кожи и ее заживлению, в результате чего внешний вид кожи улучшается. В качестве средств, питающих кожу и защищающих липидный слой, использованы сухой экстракт из листа алоэ (2%) и сухой экстракт листа зеленого чая (2%), в качестве ароматизатора и консерванта - эфирное масло листьев эвкалипта (0,2%), в качестве консервантов и антимикробных добавок - метил и пропилен бензоаты в смеси 1:2 в количестве 0,3%. ЭДТА в количестве 1,0% действует синергично с консервантами, улучшая их эффективность. Для стабилизации pH лосьона применяется гидроксид натрия. При хранении в течение 1 года изменений внешнего вида лосьона не наблюдается.

Разработка рецептура лосьона для сухой кожи. Состав: центрифугат грязи Ахтала с добавкой спирта этилового 15%, смесь Пэг-60, Пэг-40, пропилен гликоля в соотношении 1:1:1 и общей концентрации до 9%, эмомент глицерин 8%, глицин (антиоксидант, увлажнитель кожи) 0,5%, мочевины 4% и для увеличения эффекта увлажнения дополнительно использован сорбитол (3%), консервант бензойной кислоты (0,5%), лимонная кислота в том же количестве обладает слабым отбеливающим действием. Для питания кожи использован сухой экстракт алоэ (2%), сухой экстракт листа зеленого чая (2%), масло эвкалипта (2,5%), масло морковное (2%), масло облепиховое (3%). В качестве ароматизатора и стабилизатора эфирное масло листьев эвкалипта (0,2%), пропиленпарабен и метилпарабен в соотношении 1:2 в количестве 0,3%, ЭДТА в количестве 1,5%, краситель - 0,2%.

Разработка рецептуры лосьона для нормальной кожи. Состав: центрифугат грязи Ахтала с добавкой спирта этилового 15%, Пэг-60, Пэг-40, пропилен гликоль, глицерин, глицин, масло морковное, сорбитол, сухие экстракты листьев алоэ вера, листьев зеленого чая, цветков ромашки (в тех же количествах, которые указаны в рецептуре лосьона для сухой кожи), побеги розмарина (0,5%), сухой экстракт лакричника (0,8%) тонизирует кожу, обладает себорегулирующими, заживляющими, бактерицидными свойствами; гликолевая кислота (0,5%) отшелушивает мертвый слой эпидермиса, гидроксид натрия применяется для стабилизации pH лосьона.

Испытание лосьона на добровольцах с жирной и проблемной кожей показало, что его применение способствует отшелушиванию, очищению, выравниванию микроструктуры кожи. Наряду с этим наблюдается увлажнение и тонизирующее действие. Применение лосьона для сухой кожи позволяет добиться увеличения влажности кожи, уменьшения воспалительного процесса, в случае наличия ранок - их заживления, а применение лосьона для нормальной кожи - поддерживать её в хорошем состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бентонитовая глина. Целебные свойства и ... – Cosmotrade [Электронный ресурс] Режим доступа: cosmo-trade.ru › Статьи.
2. Бокучава Н. Лечебные грязи Грузии, Тб.: 2009;150.

3. Гидроксикислоты. Косметические ингредиенты Teana Labs [Электронный ресурс] Режим доступа: teana-labs.ru
4. Глина косметическая Фитокосметик для лица, волос [Электронный ресурс] Режим доступа: igescommend.ru
5. ГОСТ 31460-2012. Кремы косметические.
6. ГОСТ 31679-2012. Продукция косметическая жидкая.
7. Дикке Г.Б. Использование лечебных грязей Балдоне в некурортных условиях. М.: 2009; 46.
8. Дубинец Е.А. Разработка технологии и оценка потребительских свойств БАД на основе жира из печени акулы-катранатема. Автореф. дисс. ... канд. техн. наук. 2019;136.
9. Жир печени катрана - Алтайские бальзамы, алтайские масла [Электронный ресурс] Режим доступа: lechec.com.ua > fat-liver-katran
10. Жирные масла. Растения, содержащие жирные масла [Электронный ресурс] Режим доступа: farmf.ru > lekicii > rasteniya-i-syre-so...
11. Иванкова Ю.О., Верниковский В.В., Степанова Э.Ф. Исследования по выбору основы для наружной лекарственной формы коллагеназы. Современные проблемы науки и образования 2015; 2: 2.
12. Карагулов Х.Г., Евсеева С.Б. Косметические средства на основе лечебных грязей: состав и технологические особенности. Современные проблемы науки и образования 2015; 1-1.
13. Кароматов И.Д., Бадритдинова М.Н. Ромашка Аптечная известное лекарственное сырье. Биология и интегративная медицина 2018; 7(24).
14. Экстракт цветков календулы сухой. [Электронный ресурс]. Режим доступа: en.pharms.ru > supplement-products.
15. Капсулецкая М. Израильская косметика. Потребитель. Косметика и парфюмерия. [Электронный ресурс].Режим доступа: <http://kosmetika.potrebitel.ru>
16. Скраб для лица L'Oreal Paris Бесконечная Свежесть Роза+ ... [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://irecommend.ru > content > skrab-dly...>
17. Косметика на основе сапропелевых грязей. [Электронный ресурс]. Режим доступа: salon-forum.ru/index.php?showtopic=264.
18. Курорт Ахтала близ Гурджаани. Отдых в Грузии [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.tourvtbilisi.ru/kurort-axtala-bliz-gurdzhaani/ (дата обращения Jun 29, 2014).
19. Обновляющий скраб для лица Nov Age (32645 ... - Oriflame. [Электронный ресурс] Режим доступа: www.oriflame.ru > products > product.
20. Олейников Д.Н., Зилфикаров И.Н., Ибрагимов Т.А., Горопова А.А., Танхаева Л.М. Химический состав сока Алоэ древовидного. Химия растительного сырья 2010.
21. Плетнева И.В. Разработка мягких лекарственных форм, содержащих биологически активные вещества грязи озера Эльтон. Автореф.... канд. фарм.наук. М.: 2011.
22. Сухой экстракт розмарина [Электронный ресурс] Режим доступа: www.naturing.ru > plantextracts
23. Скраб для лица L'Oreal Paris Бесконечная Свежесть [Электронный ресурс] Режим доступа: : [http:// irecommend.ru > content > skrab-dly...](http://irecommend.ru > content > skrab-dly...)
24. Скраб для лица Малавит - нежное очищение [Электронный ресурс] Режим доступа: www.zdravaltai.ru
25. Трилон Б (ЭДТА). Аналитикум [Электронный ресурс] Режим доступа analytuniversal.ru > trilon-b-edta
26. Экстракт лакричника – MIXIT. [Электронный ресурс] Режим доступа: mixit.ru > ingredient
27. Эмульгаторы в косметологии: основные виды. [Электронный ресурс] Режим доступа: city-soap.com.ua
28. Эмульгаторы в косметике: выбираем оптимальный вариант [Электронный ресурс] Режим доступа: zulfuqa.ua > blog > 240_emulgatory-...
29. Явич П.А., Чурадзе Л.И., Кахетелидзе М.Б., Габелая М.А. Получение экстрактов, содержащих сумму липофильных веществ, из лечебной грязи Ахтала для использования в косметологии и фармации. Сообщения национальной академии наук Грузии 2015; 41(4): 386-389.
30. Явич П.А., Чурадзе Л.И., Кахетелидзе М.Б., Габелая М.А. Изучение валидационных характеристик анализа масляных экстрактов, содержащих извлечение липофильной фракции из лечебной грязи Ахтала. часть 1. Современные научные исследования и инновации 2016; 5. Электронный ресурс.
31. Ahava Сайт компании Ahava. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ahava.ru> (дата обращения 07.09.2014).
32. Ciplak M., Pasche A., Heim A., Haerberli C., Waeber B., Li-audet L., Feihl F., Engelberger R. The Vasodilatory Response of Skin Microcirculation to Local Heating is Subject to Desensitization. J. Microcirculation 2009; 31: 1-11.
33. Fowler J. Understanding the Role of Natural Moisturizing Factor in Skin Hydration. Practical dermatology 2012; 6: 36–40.
34. Heinrich U., Moore C. E., De Spirt S. et al. Green tea polyphenols provide photoprotection, increase microcirculation, and modulate skin properties of women. J Nutr 2011; 141:1202—1208.
35. Payot Expert Purete Masque Purifiant - Маска-скраб для лица ... [Электронный ресурс] Режим доступа: makeup.com.ua > ... > Payot.
36. Perlite - Cream - Show Handbook. [Электронный ресурс] Режим доступа: cosmabase.ru > handbook
37. Tariq Mahmood, Naveed Akhtar, Barkat Ali Khan, Haji M Shoaib Khan. Outcomes of 3% green tea emulsion on skin sebum production in male volunteers.
38. Vichy Глубокое очищение 3 в 1 гель + скраб + маска. [Электронный ресурс] Режим доступа: www.ozon.ru > context > detail.
39. Zorica Potpara, Nataša Duborija-Kovačević. Effects of the peloid cream from the Montenegrin Adriatic coast on skin humidity, transepidermal water loss and erythema index, examined with skin bioengineering in vivo methods. FARMACIA 2012; 60(4): 524-534.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF FORMULATIONS FOR THE PRODUCTION OF MEDICINAL - COMETIC PREPARATIONS USING PLANT, MINERAL AND ANIMAL RESOURCES OF GEORGIA

Yavich P., Churadze L., Kakhelidze M.

Tbilisi State Medical University, Institute of Pharmacochemistry
I. Kutateladze, Georgia

The purpose of the study was to develop cosmetic products using the natural resources of Georgia

As components, the therapeutic mud of Akhtala, bentonite clay, perlite, liver oil of the sea cartilaginous fish katran, habitat of coastal waters were used. From the Black Sea, oils and extracts from plants in large numbers growing in Georgia. When

studying the physicochemical characteristics of the products obtained and their compliance with standards, tests according to GOST 31460-2012 were used. "Cosmetic creams" and GOST 31679-2012. "Liquid cosmetic products", as well as a number of additional tests to assess their quality.

A number of cosmetic products have been developed - cream, scrub, lotions. Taking into account the safety of the use in cutaneous practice of the substances that were used in the formulation of the developed cosmetics (focusing on the literature data on their content in cosmetic preparations) and the direction of their use in cosmetic practice, the effectiveness of their use was tested on volunteers. The results of the study were determined visually and according to the objective feelings of the volunteers. The data obtained make it possible to assess the improvement in the sensory properties of the skin.

All of the above indicates the possibility of using the developed products in cosmetics and cosmeceutics.

Keywords: cosmetics, cream, scrub, lotions, natural resources of Georgia.

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА РЕЦЕПТУРЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕЧЕБНО - КОСМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНЫХ, МИНЕРАЛЬНЫХ И ЖИВОТНЫХ РЕСУРСОВ ГРУЗИИ

Явич П.А., Чурадзе Л.И., Кахетелидзе М.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Целью проведенного исследования явилась разработка средств косметического назначения с использованием природных ресурсов Грузии.

В качестве компонентов использовалась лечебная грязь Ахтала, бентонитовая глина, перлит, жир печени катрана (морская хрящевая рыба, ареал обитания - прибрежные воды Чёрного моря), масла и экстракты из растений, в большом количестве произрастающих в Грузии. При изучении физико-химических характеристик получаемых продуктов и соответствия их стандартам использовались тесты по ГОСТ 31460-2012. "Кремы косметические" и ГОСТ 31679-2012. "Продукция косметическая жидкая", а также дополнительно ряд тестов, позволяющих оценить их качество.

Разработаны ряд средств косметического назначения – крем, скраб, лосьоны. Учитывая безопасность применения в накожной практике веществ, которые использовались в рецептуре разработанных косметических средств, (ориентируясь на литературные данные по их содержанию в кос-

метологических препаратах) и направленность применения в косметической практике, испытание эффективности их использования проведено на добровольцах. Результаты исследования определялись визуально и по объективным ощущениям добровольцев. Полученные данные позволяют судить об улучшении сенсорных свойств кожи.

Вышеизложенное свидетельствует о возможности использования разработанных средств в косметике и космецевтике.

რეზიუმე

სამკურნალო-კოსმეტიკური პრეპარატების მიღების რეცეპტურის შემუშავება საქართველოს მცენარეული, მინერალური და ცხოველური რესურსების გამოყენებით

პ.იაჯინი, ლ.ჭურაძე, მ.კახეთელიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოსმეტიკური დანიშნულების საშუალებების შემუშავება საქართველოს ბუნებრივი რესურსების გამოყენებით.

მასალების, კომპონენტების სახით გამოყენებული იყო სამკურნალო ტალახი ახტალა, თიხა, პერლიტი, კატრანის, ზღვის სრტილოვანი თევზის (გავრცელების არეალი - შავი ზღვის სანაპირო წყლები) ღვიძლის ცხიმი, საქართველოში მოზარდი მცენარეების ზეთები და ექსტრაქტები. მიღებული პროდუქტების ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლების და მათი სტანდარტებთან შესაბამისობის შესწავლისას გამოყენებული იყო ტესტები ГОСТ 31460-2012. „Кремы косметические“, ГОСТ 31679-2012. „Продукция косметическая жидкая“-ს მიხედვით.

ასევე მიღებული პროდუქტების ხარისხის შესაფასებლად დამატებით გამოიყენებულა რიგი სხვა ტესტები.

შემუშავებულია კოსმეტიკური დანიშნულების რიგი საშუალებები - კრემი, სკრაბი, ლოსიონები. შემუშავებული კოსმეტიკური საშუალებების რეცეპტურებში შემავალი ნივთიერებების უსაფრთხოების გათვალისწინებით მათი გამოყენების ეფექტურობა შემოწმდა მოხალისეებზე. კვლევის შედეგები განისაზღვრა ვიზუალურად და მოხალისეთა ობიექტური შეგრძნებების შესაბამისად. მიღებული მონაცემები იძლევა კანის სენსორული თვისებების გაუმჯობესების შეფასების საშუალებას.

ყოველივე ზემოაღნიშნული ადასტურებს შემუშავებული საშუალებების კოსმეტიკასა და კოსმეცეპტიკაში გამოყენების შესაძლებლობას.

ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКУПКИ: АНАЛИЗ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПОЛИТИКИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹Устименко В.А., ¹Сошников А.А., ²Токарская А.С., ³Макаренко А.Ю., ³Нестеренко Е.А.

¹Государственное учреждение «Институт экономико-правовых исследований им. В.К. Мамутова Национальной академии наук Украины», Киев; ²Национальный университет «Львовская политехника»; ³Донецкий юридический институт МВД Украины, Кривой Рог, Украина

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике зафиксирована первая вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 [15]. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила, что распространение коронавирусной инфекции COVID-19 уже достигло уровня пандемии, поскольку охвачено большинство государств и все континенты [26]. По данным аналитической системы Центра системных наук и инженерии (CSSE) при Университете Джона Хопкинса (JHU), по состоянию на 2 марта 2021 года подтверждено 114 417 054 случаев заболевания, количество смертей составляет 2 537 563 [14]. Следовательно, почти каждый 75 житель нашей планеты инфицирован COVID-19, из них каждый 20 случай закончился летальным исходом.

2020 год стал годом испытаний, как для общества, так и национальных правительств, проверкой систем здравоохранения и оценки результативности национальных политик, оперативности и эффективности осуществления государственных закупок. В менее выгодном положении оказались государства с нестабильной экономикой и слабыми институтами власти, что особенно характерно для «молодых демократий». В некоторых государствах было введено чрезвычайное положение, что подчеркивает уровень проблематики, другие государства начали активно использовать «lockdown» (карантинные ограничения), третьи - отказались от ввода любых ограничений. Вышеизложенное свидетельствует о разных подходах национальных правительств и в большинстве своем, на первых этапах, о хаотичности противоэпидемических мер.

Вспышка COVID-19 привела к экстренным государственным закупкам, увеличившим коррупционные риски. Именно в условиях быстрого распространения указанного заболевания, с учетом дефицита лекарственных средств и медицинских препаратов, правительства стран мира вынуждены были быстро действовать для обеспечения функционирования систем здравоохранения [24]. При этом позитивный результат достигался благодаря незамедлительному внедрению эффективных процедур государственных закупок лекарственных средств, медицинских изделий, медицинской техники, в том числе и через международные организации. Поэтому изучение опыта различных государств в приобретении товаров, работ и услуг для учреждений здравоохранения через институт государственных закупок представляет научно-практический интерес.

Целью исследования является анализ проведения процедур государственных закупок в условиях борьбы национальных правительств с пандемией COVID-19 и поиск решений по адаптации процедур государственных закупок в сфере здравоохранения новым вызовам.

Материал и методы. Авторами статьи применялись как теоретические (анализ, синтез, обобщение), так и эмпирические методы. Основопологающим методом исследования стал сравнительно-правовой, поскольку он использовался при анализе международных практик (ВТО, ЕС), а также отдельных государств – Украины, Казахстана, Грузии при

осуществлении государственных закупок для предотвращения или минимизации негативных последствий, связанных с распространением пандемии COVID-19. Авторами статьи осуществлен анализ национального законодательства отдельных государств с целью формулирования авторского видения способов совершенствования правового регулирования государственных закупок, позволяющих увеличить их эффективность и результативность во время чрезвычайных ситуаций, в частности при пандемии COVID-19.

Результаты и обсуждение. *Обзор международных актов.* Нормы международного права, ставшие частью национального законодательства предусматривают исключительные случаи, когда вопрос обеспечения конкуренции отходит на второй план. Так, ч. 5 ст. 30 Типового закона о публичных закупках ЮНСИТРАЛ (далее – Типовой закон ЮНСИТРАЛ), принятого Комиссией ООН по праву международной торговли, предусматривает возможность закупочной организации осуществлять закупки у одного поставщика при отдельных исключительных обстоятельствах [25]. Например, в результате чрезвычайного происшествия, в следствие которого возникла срочная необходимость в предмете закупки, использование любого другого метода закупок является нецелесообразным с учетом длительности их осуществления. При этом ст. 52 Типового закона ЮНСИТРАЛ устанавливает, что в таком случае закупочная организация самостоятельно вступает в переговоры с поставщиком или подрядчиком, с которым в последующем заключает договор о закупке.

Целесообразно также обсудить Соглашение о государственных закупках Всемирной торговой организации [10], к которому присоединилось значительное количество государств. Статьей XV указанного соглашения предусмотрено, что порядок проведения открытых и избирательных процедур может не применяться в случаях чрезвычайной неотложности, вызванными событиями, которые закупочная организация не имела возможность предвидеть, а товары или услуги не могли быть приобретены вовремя путем применения закупочных процедур. При этом использование неконкурентной процедуры не может использоваться заказчиком для ограничений конкуренции или целенаправленной дискриминации.

Акты ЕС также предусматривают специальные порядки осуществления государственных закупок в особых условиях. Так, согласно ст. 32 Директивы 2014/24/ЕС о госзакупках [22] возможно осуществление переговорной процедуры без предварительной публикации информации о закупке. Одним из оснований для применения этой процедуры являются случаи крайней необходимости, вызванной непредвиденными событиями, когда сроки для конкурентных процедур не могут быть соблюдены. При этом обстоятельства крайней необходимости не должны быть связаны с действиями или бездействиями заказчика.

Обзор национальных актов. В большинстве государств схожие нормы также уже предусмотрены в актах националь-

ного законодательства в сфере государственных закупок. Например, в марте 2020 года Офисом Кабинета Министров Соединённого Королевства была обнародована Записка о политике закупок (PPN 01/20 – ответ на COVID-19), которая фактически стала специальным разъяснением. В ней указано, что такое исключительное обстоятельство как пандемия COVID-19 дает право заказчикам осуществлять закупку товаров, работ и услуг через неконкурентную процедуру. Речь шла о прямом заключении контракта из-за чрезвычайной срочности или отсутствия конкуренции [27].

Украинское законодательство в сфере осуществления государственных (а после принятия Закона Украины «О публичных закупках» – публичных) закупок также предусматривает возможность проведения переговорной процедуры закупки как исключение. Заказчик имеет право заключить договор о закупке товаров, работ и услуг после проведения переговоров с одним или несколькими субъектами хозяйствования (потенциальными поставщиками), но только в случае, если у заказчика появилась срочная необходимость осуществить закупку при возникновении особых экономических или социальных обстоятельств, связанных с немедленной ликвидацией последствий чрезвычайных ситуаций, что приводит к невозможности соблюдения заказчиком сроков для проведения тендера [6]. По данным украинской национальной системы электронных закупок ProZorro, отдельные заказчики осуществляют закупку лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники путем применения переговорной процедуры закупок, ссылаясь на срочную необходимость приобретения товаров, работ и услуг. Считаем, что национальная система здравоохранения и система государственных закупок должны быть нацелены не только на ликвидацию наступивших последствий чрезвычайной ситуации, но и на предотвращение эпидемий как таковых (например, через диагностику) или же возможных их вспышек. Общие сроки для осуществления переговорной процедуры закупки, установленные законодательством Украины в сфере государственных закупок не позволяют осуществить приобретение товаров, работ и услуги для учреждений здравоохранения в кратчайшие сроки [8].

Указом Президента Украины «О решении Совета национальной безопасности и обороны Украины от 13 марта 2020 г. «О неотложных мерах по обеспечению национальной безопасности в условиях вспышки острой респираторной болезни COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2», Кабинету Министров Украины предложено обеспечить разработку и внесение на рассмотрение Верховной Рады Украины законопроекта о внесении изменений в Закон Украины «О публичных закупках», позволяющего осуществлять процедуру государственных закупок в особом (еще более упрощенном) порядке, если предметом закупки являются средства медицинского назначения и специализированное медицинское оборудование для оказания помощи больным COVID-19 [7]. 17 марта 2020 г. на внеочередном пленарном заседании Верховной Рады Украины принят Закон Украины «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Украины, направленные на предотвращение возникновения и распространения коронавирусной болезни (COVID-19)» [5]. Этим Законом внесены изменения, предусматривающие, что положения Закона Украины «О публичных закупках» не распространяется на случаи, когда предметом закупки являются товары, работы или услуги, необходимые для выполнения мер, направленных на предотвращение

возникновения и распространения, локализацию и ликвидацию вспышек, эпидемий и пандемий. Перечень таких товаров, работ или услуг и порядок их закупки утверждаются Кабинетом Министров Украины. По результатам осуществления таких процедур закупок в электронной системе закупок заказчик размещает отчет о заключенных договорах, договор о закупке со всеми приложениями к нему и отчет об исполнении договора.

Другие государства также адаптировали свои системы государственных закупок в соответствии с угрозами, вызванными пандемией COVID-19. Так, в марте 2020 года Сеймом Республики Польша принят Закон «О конкретных мерах, связанных с профилактикой и ликвидацией COVID-19, других инфекционных заболеваний и вызванных ими кризисных ситуаций», предусматривающий, что на закупку товаров и услуг, необходимых для борьбы с COVID-19, не распространяются общие правила о закупках, если существует высокая вероятность быстрого и неконтролируемого распространения заболевания или если это необходимо для защиты общественного здоровья [21].

16 марта 2020 Указом Президента Республика Казахстан «О дальнейших мерах по стабилизации экономики» Правительству было поручено разработать специальный порядок осуществления государственных закупок [2]. Такой порядок был принят 20 марта 2020 года [3]. Он позволил оперативно осуществлять закупку лекарственных средств, изделий медицинского назначения, медицинской техники, а также поддержать отечественных товаропроизводителей. Межведомственной рабочей группе по государственным закупкам под председательством Премьер-министра предоставлено право определять производителей и перечень товаров, производимых на территории Республики Казахстан, которые могут приобретаться согласно этому порядку. Государственные закупки таких товаров могут осуществляться: ускоренно – посредством сокращения их сроков, а именно: вместо 45-60 рабочих дней (как при обычной процедуре закупки) до 5 рабочих дней; упрощенно (через запрос ценовых предложений); только среди национальных товаропроизводителей.

Указанная рабочая группа наделена полномочиями по определению товаров, работ, услуг и отдельных поставщиков для проведения государственных закупок способом из одного источника [11]. Кроме того, Специальным порядком государственных закупок предусмотрено, что потенциальный поставщик, который определен победителем процедуры закупки освобождается от применения штрафных санкций, а заказчик не принимает меры по включению такого субъекта хозяйствования в реестр недобросовестных участников закупок, в случаях уклонения от заключения договора о государственных закупках или неисполнения либо ненадлежащего исполнения поставщиком договорных обязательств. Также при проведении государственных закупок предусмотрено ограничение обжалования процедур, что не позволяет приостановить заключение договора о государственной закупке. Такие законодательные шаги являются беспрецедентными для института государственных закупок. Еще на этапе заключения договора о закупке, государство (через заказчиков) допускает невозможность его исполнения субъектом хозяйствования, освобождая от негативных последствий (штрафные санкции, ограничения дальнейшего участия в процедурах государственных закупок). Государство признает, что пандемия COVID-19, будучи чрезвычайной ситуацией, может оказать существенное

влияние на общественные отношения, уменьшить деловую активность, ограничить предложение медицинских товаров, в связи с чем и берет на себя риски несоблюдения договорных обязательств субъектом хозяйствования. В свою очередь, ограничение конкуренции привело к тому, что 23 марта 2020 года на заседании Государственной комиссии по чрезвычайному положению Президентом Казахстана было поручено Министерству финансов усилить контроль за исполнением договорных обязательств в рамках осуществления государственных закупок [4].

Научное сообщество [12,16,18,19,23] и эксперты [9,29], постоянно акцентируют внимание на проблеме коррупции при осуществлении процедур государственных закупок, особенно на злоупотреблениях во время проведения прямых закупок без использования конкурентной составляющей.

По данным Transparency International Georgia (TIG), только с 21 марта по 22 мая 2020 года в Грузии было объявлено о 1495 электронных тендерах на сумму 557 млн лари (примерно 167 млн долларов США), из них в большинстве закупок участвовал только один поставщик, что свидетельствует о снижении конкуренции на рынке государственных закупок. При этом 35% от суммы, потраченной на прямые закупки, получили компании, аффилированные с определенной политической силой. TIG заявляет, что отдельные государственные органы не публикуют контракты по упрощенным закупкам, что свидетельствует о непрозрачности этих закупок и затрудняет общественный контроль коррупционных рисков. При этом TIG рекомендует Государственному агентству по закупкам обратить внимание на упрощенные закупки, а также усилить открытость процедур закупок, избегать закрытости информации о договорах, кроме процедур закупок, связанных с государственной тайной [29].

Для эффективности государственных закупок при использовании процедуры прямого заключения договора необходимо развивать и усиливать общественный мониторинг, который позволит своевременно идентифицировать аномальные закупки, обращать внимание на завышение цены и другие злоупотребления [28]. Действенность общественного мониторинга можно проследить на примере Казахстана, когда пользователи социальных сетей обратили внимание на то, что победителем конкурса по поставке медицинских масок, объявленного управлением общественного здоровья Туркестанской области, стал субъект хозяйствования, специализирующийся на поставке цветов. При проверке условий договора на сумму 5 млн 400 тысяч тенге (примерно 130 тысяч долларов США) антикоррупционная служба выявила существенное завышение стоимости масок. В магазинах на тот момент они продавались по 800 тенге, а в договоре их цена составляла 1 350 тенге. В последующем договор с поставщиком был расторгнут [1].

Проблематика прозрачности государственных закупок в условиях COVID-2019 активно освещается современными исследователями. Так, анализируя осуществление государственных закупок в Соединенном Королевстве, А. О'Дауд констатирует, что Правительство Соединенного Королевства не придерживалось стандартов (принципов) государственных закупок, в частности прозрачности и адекватности принятия решений о выборе конкретных поставщиков и, следовательно, не заботилось о выявлении и устранении потенциальных конфликтов интересов при заключении контрактов при срочной закупке товаров и услуг [20].

Система государственных закупок не может обойтись

без государственного (текущего, а также контроля постфактум) и общественного (мониторинга) контроля, поскольку используются публичные средства. Важно осознавать, что с чрезвычайной ситуацией такого масштаба как пандемия COVID-19 человечество длительное время не сталкивалось. В начале 2020 года национальные правительства не могли спрогнозировать последствия своих решений, а также распространение COVID-19. Сегодня отдельные решения уже признаны неправильными, несвоевременными, экономически необоснованными или неэффективными, как органами государственного контроля, так и экспертным сообществом. Поэтому необходимо разработать специальный порядок пост-контроля и оценки, как государственных политик, так и конкретных процедур закупок, которые будут учитывать: 1) специфику конкретного времени, например, оценка стоимости продукции в период осуществления процедуры закупки, когда рыночная цена аппарата искусственной вентиляции легких была значительно выше за счет значительного спроса; 2) специфику обстановки, например, по рекомендациям экспертных организаций, первоочередным считалось приобретение аппаратов искусственной вентиляции легких, а в последующем эксперты пришли к выводу, что закупка значительного количества аппаратов искусственной вентиляции легких не решает проблему борьбы с пандемией COVID-19. Также следует учитывать необходимость оперативно осуществлять поставки в учреждения здравоохранения конкретных медицинских товаров, большинство из которых производится в Китайской Народной Республике, что увеличивает логистическую цепочку.

В. Хукман, А. Шингал, В. Экнат, В. Ерещенко считают, что дальнейшие исследования по оценке государственных мер в борьбе с пандемией COVID-19 должны рассматривать эффективность и результативность государственных закупок [17]. К. Чеоча, Р. Чеоча, А. Ватаманюк, В. Михалац, анализируя систему государственных закупок Румынии, предлагают на национальном уровне (министерств, задействованных в борьбе с чрезвычайными ситуациями) создать централизованные подразделения закупок, что позволит унифицировать процедуры закупок определенных категорий заказчиков (например, больниц) [13]. На наш взгляд, такое предложение заслуживает внимания и может быть расширено. Учитывая специфику национальных систем государственных закупок (централизованная, децентрализованная или смешанная модели), в условиях борьбы национальных правительств с эпидемиями и другими чрезвычайными ситуациями, важно наладить координацию закупок на национальном и региональном уровнях (уровень административно-территориальных единиц), что позволит более взвешено подойти к использованию публичных средств, а проведение процедур государственных закупок сделать более оперативными. Хотя в условиях чрезвычайной ситуации об эффективном использовании публичных средств можно говорить достаточно условно. Экономное использование публичных средств, как принцип осуществления государственных закупок в отдельных государствах, теряет свою актуальность.

В условиях противодействия таким угрозам как пандемия COVID-19 на уровне национального правительства необходимо создать временный координационный орган (комиссию) или возложить полномочия по координации государственных закупок на уже существующий государственный орган.

Основными функциями такого должны быть: – функция согласования, определение целесообразности и приоритетности использования публичных средств для строительства инфраструктурных объектов (строительство постоянных лечебных учреждений или развертывания сети временных госпиталей в регионах);

– консультационная функция (например, создание специальных каталогов для закупок лекарств, изделий медицинского назначения, медицинской техники позволит приблизить потенциального поставщика товаров, работ и услуг с конкретным заказчиком);

– функция анализа, оперативно определять остатки медицинской продукции на складах поставщиков и систематизировать общую потребность учреждений здравоохранения и территорий в том или ином медицинском товаре.

В каждом государстве на законодательном уровне закреплен уполномоченный орган в сфере государственных закупок (например, Министерство развития экономики, торговли и сельского хозяйства Украины). Национальный уполномоченный орган в сфере государственных закупок нацелен на разработку методических рекомендаций и разъяснений действующего законодательства. Следовательно, основная задача уполномоченного органа – экспертная работа, а значит функция координации осуществления процедур закупок, на него не может быть возложена.

Опыт Украины, где действует смешанная система закупок (закупки осуществляются как централизованно, так и конкретными заказчиками), при которой закупки медицинских товаров осуществляют сотни заказчиков (лечебные заведения, органы местного самоуправления), свидетельствует о целесообразности создания на региональном уровне (областные местные администрации) специального межведомственного органа для координации осуществления государственных закупок. Эти органы не будут осуществлять централизованные закупки на региональном уровне, хотя такой подход, т.е. концепция сдержанной (ограниченной) децентрализации закупок, заслуживает внимания, однако в условиях чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией COVID-19, нельзя перестроить существующую модель, т.к. это может привести к коллапсу системы здравоохранения, необеспеченности учреждений здравоохранения указанными товарами, а следовательно – к снижению качества и количества предоставляемых населению медицинских услуг. Поэтому в данном случае уместно говорить лишь о координации осуществления государственных закупок на региональном уровне.

Выводы. Анализ законодательства отдельных государств позволяет сделать вывод об отсутствии универсальных подходов борьбы национальных правительств с пандемией COVID-19 посредством механизма государственных закупок. Кроме того, национальная политика большинства стран в этой сфере направлена на ускорение организации процедур государственных закупок с целью ускорения поставок медицинских товаров в учреждения здравоохранения для предотвращения распространения COVID-19.

С учетом чрезвычайной ситуации, вызванной пандемией COVID-19, государственные закупки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники проводятся через неконкурентную процедуру – заключение контракта на прямую с конкретным субъектом хозяйствования, что принципиально увеличивает коррупционные риски и субъективизм при принятии решений заказчиком.

В условиях возрастающих коррупционных рисков необходимо судить об усилении значения общественного мониторинга, а также государственного контроля медицинских закупок. Национальным правительствам следует разработать специальные порядки (механизмы) осуществления проверок государственных закупок в сфере здравоохранения, связанных с борьбой с пандемией COVID-19, поскольку существующие алгоритмы проведения проверок не могут учитывать специфику обстановки, в условиях которой осуществлялась та или иная процедура закупки (например, дефицит определенных товаров и высокий спрос на них), а также крайне ограниченного времени.

Экономия публичных средств, как принцип отдельных национальных систем государственных закупок, теряет свою актуальность при таких угрозах, как пандемия COVID-19. Также на второй план отходит и такой принцип государственных закупок, как эффективность использования публичных средств. В условиях чрезвычайной ситуации более значимым для общества становится обеспечение общественного здоровья, стабильности отношений в обществе, экономике, что свидетельствует об изменении критериев эффективности осуществления конкретных процедур закупок.

Поскольку в разных государствах существуют различные подходы к национальным системам государственных закупок (централизованная, децентрализованная и смешанная), то в условиях чрезвычайной ситуации, вызванной пандемией COVID-19, актуальным является создание на общегосударственном и региональном уровнях временных специальных органов межведомственной направленности, которые смогут взять на себя функции: согласование значительных процедур государственных закупок; координация закупок; анализ потребностей тех или иных территорий в медицинских товарах; учет потенциальных поставщиков. Считаем, что указанные меры могут усилить эффективность осуществления государственных закупок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любый интерес, кроме общественного». Как бороться с коррупцией в сфере госзакупок? URL: <https://rus.azattyq.org/a/kazakhstan-state-procurements-and-corruption/30791190.html>
2. О дальнейших мерах по стабилизации экономики: Указ Президента Республики Казахстан от 16.03.2020 № 287. URL: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=33488967
3. Об определении специального порядка государственных закупок: постановление Правительства Республики Казахстан от 20.03.2020 № 127. URL: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=38908790#pos=4;-98
4. Президент Казахстана провел заседание Государственной комиссии по чрезвычайному положению. URL: https://www.akorda.kz/ru/events/akorda_news/meetings_and_sittings/prezident-kazahstana-provel-zasedanie-gosudarstvennoi-komissii-po-chrezvychainomu-polozheniyu
5. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню коронавірусної хвороби (COVID-19): Закон України від 17.03.2020 № 530-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-20>
6. Про публічні закупівлі: Закон України від 25.12.2015 № 922-VIII. URL: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/922-19>
7. Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 13 березня 2020 року «Про невідкладні заходи

- щодо забезпечення національної безпеки в умовах спалаху гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2»: Указ Президента України від 13.03.2020 № 87/2020. URL: <https://www.president.gov.ua/documents/872020-32741>
8. Устименко В.А., Сошников А.О. Публічні закупівлі як інструмент державної політики спрямованої на запобігання та ліквідацію надзвичайних ситуацій, в тому числі епідемій, на прикладі коронавірусної хвороби (COVID-19) Економіка та право. № 4. 2020. С. 3-11. URL: <http://economiclaw.kiev.ua/index.php/economiclaw/article/view/1005/973>
9. Центр протидії корупції: аналітичний звіт «Публічні закупівлі: час трансформацій». URL: https://antac.org.ua/wpcontent/uploads/2016/12/5_Kontrolery.pdf
10. Agreement on government procurement. URL: https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/gpr-94_e.pdf
11. Alikhan Smailov speaks about special procedure for budgeting during emergency. URL: <https://primeminister.kz/en/news/press/alihan-smailov-rasskazal-ob-osobom-poryadke-formirovaniya-byudzheta-v-period-chp-172100>
12. Bauhr M., Czibik Á., Licht J.. Lights on the shadows of public procurement: Transparency as an antidote to corruption. Governance. 2019, 1–29. URL: [http://www.sceco.ub.ro/index.php/SCECO/article/view/464](https://onlinelibrary.wiley.com/13. Ceocea C., Ceocea R., Vatamaniuc A., Mihălaş V. Risk management in procurement process. Particularities and solutions for optimizing public procurement in Romania in the of Emergency caused by the COVID-19 Crisis. Studies and scientific researches. Economics. № 31. 2020. URL: <a href=)
14. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/ops-dashboards/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
15. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
16. Fazekas M., Kocsis G.. Uncovering High-Level Corruption: Cross-National Objective Corruption Risk Indicators Using Public Procurement Data. British Journal of Political Science. 2017. Volume 50 Issue 1. URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-political-science/article/abs/uncovering-highlevel-corruption-crossnational-objective-corruption-risk-indicators-using-public-procurement-data/8A1742693965AA92BE4D2BA53EADDFD0>
17. Hoekman B., Shingal A., Eknath V., Ereshchenko V. COVID-19, public procurement regimes and trade policy. URL: <https://poseidon01.ssrn.com/delivery.php>
18. Isroilov B., Abduganiyev U., Ibragimov B. Financial Control of Public Procurement to Prevent Corruption in the Development of Digital Economy. Advances in Economics, Business and Management Research. URL: <https://www.atlantispress.com/proceedings/mtde-20/125939770>
19. Kohler J., Dinancesco D. Global Health Action. 2020. Volume 13. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16549716.2019.1694745>
20. O'Dowd A. COVID-19: Government failed to meet procurement standards when spending billions during pandemic. BMJ. 2021. № 197. URL: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n197.full>
21. O szczególnych rozwiązaniach związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19, innych chorób zakaźnych oraz wywołanych nimi sytuacji kryzysowych. URL: [https:// isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200000374](https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20200000374)
22. On public procurement and repealing Directive 2004/18/EC: Directive 2014/24/EU of the European Parliament and of the Council of 26 February 2014. OJ. 2014. L 94. P. 65-242.
23. 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.
24. 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. 2020. Dec 17:25817220971925. doi: 10.1177/0025817220971925. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0025817220971925>
25. UNCITRAL Model Law on Public Procurement. URL: <https://uncitral.un.org/sites/uncitral.un.org/files/media-documents/uncitral/en/2011-model-law-on-public-procurement-e.pdf>
26. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>
27. Procurement Policy Note 01/20: Responding to COVID-19. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/procurement-policy-note-0120-responding-to-COVID-19>
28. Finding collaborative solutions in a crisis: How COVID-19 brought procurement actors in Eastern Europe and Central Asia together. URL: <https://www.open-contracting.org>
29. საგანგებო მდგომარეობის პერიოდში განხორციელებული სახელმწიფო შესყიდვები: ძირითადი მონაცემების ანალიზი და კორუფციის რისკები.. URL: <https://transparency.ge/ge/post/sagangebo-mdgomareobis-periodshi-ganxorcielebuli-saxelmcpo-shesqidvebi-ziritadi-monace-mebis?fbclid=IwAR2QI304N9FPzjNKqW8GXFJdVvN9JF3pd7VfDfJAuaz5af0UIBDGe09Fopc#.XwQwydxNHKs.facebook>

SUMMARY

STATE PROCUREMENTS: STUDYING THE IMPLEMENTATION OF NATIONAL POLICIES IN TERMS OF PANDEMIC COVID-19

¹Ustymenko V., ¹Soshnykov A., ²Tokarska A.,
³Makarenko O., ³Nesterenko K.

¹State Organization «V. Mamutov Institute of Economic and Legal Research of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; ²Lviv Polytechnic National University; ³Donetsk Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kryvyi Rih, Ukraine

This article aims to analyse the implementation of public procurement procedures in the context of national governments' fight against the COVID-19 pandemic and find solutions for adapting those public procurement procedures that are currently used in the healthcare sector to new challenges. For this above purpose, we have applied both theoretical methods such as analysis, synthesis, generalization, and empirical methods such as observation, etc.

The research has yielded the following findings: 1) there are no one-size-fits-all solutions in the national governments' fight against the COVID-19 pandemic through the public procurement mechanism, except that national policies in this field intend to speed up the organisation of the public procurement

procedures, which would shorten the time for the delivery of medical goods to healthcare facilities; 2) due to the current emergency conditions caused by the COVID-19 pandemic, public procurements of medical supplies are taking place under the non-competitive procedure, i. e. with direct contracting of a specific vendor, which essentially increases corruption risks and allows for subjective decision making; 3) amid the increased corruption risks, there is a need to assign high priority to strengthening the public control (monitoring), as well as the governmental control over medical procurements; 4) saving of public funds as the underlying principle of some national public procurement systems becomes irrelevant in the face of such threats as the global COVID-19 pandemic; 5) it is quite difficult to speak of another principle – effective use of public funds – because we are now dealing with an emergency and the actors (both the government and the expert community) lack understanding of how things might potentially develop in the future.

Thus, the authors offer the following solutions: 1) create temporary specialized bodies, with the cross-agency powers, at the national and regional levels, that would take on such functions as: coordination of procurements; needs analysis of particular areas in medical supplies; management of potential vendors. These measures may help make medical procurements as effective as possible in these current conditions; 2) develop special procedures (mechanisms), by national governments, for conducting checks of public procurements in the healthcare sector that are made as part of the response measures against the COVID-19 pandemic, because those check algorithms that are in place today cannot take into account the realities of this particular emergency situation and the conditions in which those procurements are made.

Keywords: healthcare, healthcare procurement, public procurement, pandemic, emergency.

РЕЗЮМЕ

ГОСУДАРСТВЕННЫЕ ЗАКУПКИ: АНАЛИЗ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПОЛИТИКИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹Устименко В.А., ¹Сошников А.А., ²Токарская А.С.,
³Макаренко А.Ю., ³Нестеренко Е.А.

¹Государственное учреждение «Институт экономико-правовых исследований им. В.К. Макутова Национальной академии наук Украины», Киев; ²Национальный университет «Львовская политехника»; ³Донецкий юридический институт МВД Украины, Кривой Рог, Украина

Целью исследования явился анализ процедур государственных закупок в условиях борьбы национальных правительств с пандемией COVID-19 и поиск решений по адаптации процедур государственных закупок в сфере здравоохранения новым вызовам. Для достижения поставленной цели применялись как теоретические (анализ, синтез, обобщение), так и эмпирические методы.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет сделать выводы: 1) универсальные подходы борьбы национальных правительств с пандемией COVID-19 посредством механизма государственных закупок отсутствуют. Национальная политика большинства стран в этой сфере направлена на организацию процедур государственных за-

купок с целью ускорения поставок медицинских товаров в учреждения здравоохранения для предотвращения распространения COVID-19; 2) государственные закупки лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники проводятся через неконкурентную деятельность – заключение контракта напрямую с конкретным субъектом хозяйствования, что увеличивает коррупционные риски и субъективизм при принятии решений заказчиком; 3) в условиях возрастающих коррупционных рисков, усиливается значение общественного и государственного контроля (мониторинга) медицинских закупок; 4) экономия публичных средств, как принцип отдельных национальных систем государственных закупок, теряет свою актуальность при таких угрозах, как пандемия COVID-19; 5) в условиях чрезвычайной ситуации (например, при пандемии COVID-19) более значимым для общества становится обеспечение общественного здоровья, стабильности отношений в обществе, экономике, что свидетельствует об изменении критериев эффективности осуществления конкретных закупок.

Авторами статьи предложено: 1) создать на общегосударственном и региональном уровнях временные специальные органы межведомственной направленности, которые смогут взять на себя функции: координацию закупок, анализа потребностей тех или иных территорий в медицинских товарах; ведения учета потенциальных поставщиков; 2) национальным правительствам разработать специальные порядки (механизмы) осуществления проверок государственных закупок в сфере здравоохранения, связанных с борьбой с пандемией COVID-19, поскольку существующие алгоритмы проведения проверок не могут учитывать специфику обстановки, в условиях которой осуществлялась закупка.

რეზიუმე

სახელმწიფო შესყიდვები: ეროვნული პოლიტიკის ანალიზი Covid-19 პანდემიის დროს

¹ვ.უსტიმენკო, ¹ა.სოშნიკოვი, ²ა.ტოკარსკაია, ³ა.მაკარენკო, ³კ.ნესტერენკო

¹სახელმწიფო დაწესებულება „უკრაინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის ვამპეტოვის სახ. ეკონომიკური და იურიდიული კვლევათა ინსტიტუტი“, კიევი; ²ეროვნული უნივერსიტეტი „ლვოვის პოლიტექნიკა“; ³უკრაინის შინაგან საქმეთა სამინისტროს დონეცკის იურიდიული ინსტიტუტი, კრივოი როგი, უკრაინა

სტატიის მიზანს წარმოადგენს სახელმწიფო შესყიდვების პროცედურების ანალიზი, COVID-19 პანდემიასთან ეროვნული მთავრობის ბრძოლის კონტექსტში და ჯანდაცვის სექტორში სახელმწიფო შესყიდვების ახალ გამოწვევებზე ადაპტირების გადაწყვეტილების ძიება. მიზნის მისაღწევად გამოყენებული იყო როგორც თეორიული (ანალიზი, სინთეზი, განზოგადება), ისე ემპირიული მეთოდები.

კვლევის შედეგად გაკეთდა შემდეგი დასკვნები: 1) COVID-19 პანდემიის წინააღმდეგ ეროვნული მთავრობის ბრძოლაში სახელმწიფო შესყიდვების მექანიზმის საშუალებით უნივერსალური მიდგომები არ გამოიკვეთა. უმეტეს ქვეყნებში ეროვნული პოლიტიკა ამ სფეროში მიზნად ისახავს სახელმწიფო შესყიდვების პროცედურების ორგანიზებას რათა დაჩქარდეს

სამედიცინო საქონლით სამედიცინო დაწესებულებების მომარაგება COVID-19-ის გავრცელების თავიდან ასაცილებლად; 2) მედიკამენტების, სამედიცინო მოწყობილობებისა და სამედიცინო აღჭურვილობის სახელმწიფო შესყიდვა ხორციელდება არაკონკურენტული წესით - კონკრეტულ ბიზნეს სუბიექტთან პირდაპირი ხელშეკრულების დადებით, რაც ზრდის კორუფციის რისკებსა და სუბიექტურობას მომხმარებლის მიერ გადაწყვეტილების მიღებისას; 3) კორუფციული რისკების ზრდის პირობებში განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს საზოგადოებრივი და სამედიცინო შესყიდვების სახელმწიფო კონტროლის (მონიტორინგის) მნიშვნელობა; 4) სახელმწიფო სახსრების დაზოგვა, როგორც ცალკეული სახელმწიფო შესყიდვების სისტემების პრინციპი, კარგავს თავის აქტუალობას ისეთი საფრთხეების წინაშე, როგორცაა COVID-19 პანდემია; 5) საგანგებო ვითარების დროს (მაგალითად, COVID-19 პანდემია) საზოგადოების

ჯანმრთელობის დაცვა, საზოგადოებაში და ეკონომიკაში ურთიერთობების სტაბილურობა უფრო მეტად ხდება, რაც მიუთითებს შესყიდვების კონკრეტული პროცედურების ეფექტურობის კრიტერიუმების შეცვლაზე.

სტატიის ავტორების მიერ შემოთავაზებულია: 1) ეროვნულ და რეგიონულ დონეზე შეიქმნას უწყებათაშორისი ორიენტაციის დროებითი სპეციალური ორგანოები, რომლებიც შეძლებენ აიღონ შემდეგი ფუნქციები: შესყიდვების კოორდინაცია, სამედიცინო საქონლის გარკვეული ტერიტორიების საჭიროების ანალიზი; 2) ეროვნულმა მთავრობებმა შეიმუშაონ სპეციალური პროცედურები (მექანიზმები) ჯანდაცვის სექტორში სახელმწიფო შესყიდვების აუდიტის ჩასატარებლად, რომელიც ეხება COVID-19 პანდემიასთან ბრძოლას, რადგან აუდიტის ჩატარების არსებული ალგორითმები ვერ ითვალისწინებს იმ გარემოს სპეციფიკას, რომელშიც ხდება შესყიდვები.

UKRAINE'S INTERNATIONAL LIABILITIES ON INITIATION OF MEASURES FOR PUBLIC HEALTH PROTECTION AND THE ROLE OF LOCAL AUTHORITIES IN IMPLEMENTATION OF HEALTH CARE POLICY

¹Deshko L., ¹Vasylchenko O., ²Sherbak I., ³Galai V., ⁴Medvid A.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv; ²Vasyl' Stus Donetsk National University;
³State University of Economics and Technology, Kryvyi Rih; ⁴Lviv University of Trade and Economics, Ukraine

Ukraine being a member of the United Nations Organization has joined the Sustainable Development Goals through the development of relevant national strategic objectives, including the establishment and delineation of public health responsibilities between stakeholders and the development of public health programs. By signing the Association Agreement between Ukraine, on one hand, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States on the other hand, Ukraine has taken responsibility on developing cooperation in the field of health care [9]. The signed Agreement contains, in particular, Chapter 22, entitled "Public Health", which discloses Ukraine's liabilities on implementation of measures to be taken for protection of public health as a prerequisite for sustainable development and economic growth.

As for fulfillment of the international obligations undertaken, radical reform of the health care system and decentralization reform have been initiated and are continuing in Ukraine nowadays, the purpose of which is, inter alia, to create an effective mechanism for legal protection of the right of every resident of the territorial community for health care and medical aid. The concept of public health system development, approved by the Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 30.11.2016 for # 1002-r [3], provides for decentralization through the transfer of certain public health functions and resources to local governments and determine their powers to implement public policy in the field public health, in particular through the establishment of regional public health centers. This is, inter alia, goes in line with the Association Agreement between Ukraine, on one hand,

and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States, on the other hand, as well as the WHO recommendations set out in the European Action Plan for Capacity Building and Public Health Services [15] and in the Fundamentals of European policy and strategy for the 21st century "Health – 2020" [17]. At the same time, in practice, local governments face a number of obstacles to the effective implementations of their powers in the field of health care [13,14].

The purpose of the article is to determine the role of local governments in implementation of health policy in the context of decentralization reform and the second stage of health care reform in Ukraine, to identify shortcomings in Ukrainian legislation and the practice that lead to violations of regional communities residents' rights for health care and medical aid, as well as violations of the rights of medical personnel for labor.

Material and methods. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: formal logic, methods of analysis and synthesis, comparative law etc.

To form effective legal field for the functioning of public health institutions and to create effective public health care system, the Ministry of Health of Ukraine has adopted a number of regulations [1,4,5]. Since 2017, as part of the decentralization reform, local governments have gained greater financial autonomy, in particular for their implementation of powers in the field of health care. Thus, in 2014, before the financial decentralization, revenues of the general fund of local budgets amounted to UAH 68.6 billion. In 2020, just for the first three months, the

general fund of local budgets received UAH 104.9 billion [2]. Besides, medical reform in Ukraine have provided opportunities for full implementation of the powers of local governments, which, inter alia, provides for the introduction of a new model of financing the health care system. Thus, from August 1, 2018, the state through the established administrator – the National Health Service of Ukraine – fulfils payments for the services of family doctors, pediatricians and therapists (first link), which are included in the guaranteed package of medical aid. From April 1, 2020, the services of secondary health care facilities (second link) that meet the established quality requirements have been paid in a similar way [2].

From January 1, 2020, the following expenditures have been made on for public health: 1) from the state budget of Ukraine on «state public health programs and measures to relief epidemics»; 2) from the city budgets of the Ukrainian Republic, Autonomous Republic of Crimea, and regional authorities budgets, district budgets, budgets of united territorial communities for «local public health programs»; 3) from the budget of the Autonomous Republic of Crimea and regional budgets on for «regional public health programs».

At the same time, the legislation of Ukraine and the practice of its application are not avoided of shortcomings, which lead to violations of the rights of residents of territorial communities to health care and medical aid, as well as to violations of the rights of medical personnel for labor.

Financial supply for the powers of local self-government authorities. According to the European Charter of Local Self-Government, ratified by the Verkhovna Rada of Ukraine by the Law of Ukraine dated July 15, 1997, local self-government authorities stands for the right and the ability of local self-government bodies to regulate and manage a significant share of public affairs under their own responsibility, taking into account interests of the local population [16]. Local self-government bodies have the right, within the framework of national economic policy, for their own adequate financial resources, which they can freely dispose within the limits of their powers. The amount of financial resources of local governments corresponds to the powers provided by the Constitution or the Law. Such powers also include health care functions.

On June 12, 2020, the Cabinet of Ministers of Ukraine adopted the Order [8] that defines the territories of territorial communities and approves administrative centers of communities for 24 regions of Ukraine, which cover 100% of the territory of the respective regions. At the same time, the district (sub-regional) level of the administrative-territorial structure of Ukraine is being reformed, taking into account the newly formed territorial communities.

The current legislation of Ukraine does not correspond to the new system of administrative-territorial organization, there is no clear division of powers, revenues and expenditures of local self-government authorities on the main, district and sub-regional levels, and sufficient volume of power is being duplicated, which leads to inefficiency and deterioration of public services quality.

This necessitates amendments to the Budget Code of Ukraine regarding the financial provision of the powers of local governments for health care. In particular, with regard to expenditures for the implementation of delegated powers carried out from the budget of the Autonomous Republic of Crimea, regional budgets for health care; health care expenditures from district budgets; expenditures for the performance of their own powers, which may be carried out from regional budgets; expenditures

for the implementation of their own powers, which can be carried out from district budgets, village, town, city budgets being expenditures under local public health programs.

Regional plans for prevention and treatment of diseases that cause the greatest negative socio-demographic and economic impact, targeted programs of city councils. Development and approval of regional plans is provided by the Paragraph 3.12 of the Action Plan for the implementation of the Concept of development of the public health system, approved by the Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated 18.08.2017 for # 560-r [7]. V. Liashko, N. Piven, M. Braga and other scientists emphasize that just by the mentioned expenditures should be provided resources to finance regional plans for the prevention and treatment of diseases that cause the greatest negative socio-demographic and economic impact [10,11].

The development of comprehensive targeted programs in various sectors of public policy, in particular, in the field of health care is one of the tasks of city councils. However, the analysis of health care programs by experts shows that "... In none of the regional centers of Ukraine there are comprehensive targeted health care programs and reports on their implementation do not allow to assess the effectiveness of local government functioning. Thus, in five regional centers, comprehensive health care programs for the period of 2017-2019 cannot be found in open access either on the website of local governments or through search engines. ... In nine cities the published programs are not wholly analyzed for this period of time or they are difficult to find by the standard search method... ("Availability and Access" indicator)" [2].

Experts emphasize that "the worst situation concerns the completeness of programs and reporting on their implementation. In all regional centers, except for Kyiv, Ternopil and Sumy, the programs do not contain clear measurable indicators that would allow to assess their implementation (indicator "Exhaustiveness"). In addition, in all 24 regional centers there is no open access to assess the degree and quality of program implementation (indicator "Report"): there are no reports at all, or they are not published for the entire analyzed period of time, or they do not correspond to the evaluation indicators contained in the programs. ... It is also significant that in all regional centers there are no special target programs regarding quite an important area like public health. Only in Vinnytsia and Sumy the relevant block is clearly outlined within the comprehensive target programs" [2].

Low quality of targeted health care programs and reports on their implementation has negative impact on the development of the health care system. This problem is caused by the lack of corporate standards and requirements for these documents within the legislation.

Financing system for secondary care facilities (second link), financial success of secondary care facilities, quality of their work.

On April 1, 2020, the second stage of medical reform began in Ukraine [10,11]. Each health care facility that has signed agreements with the National Health Service of Ukraine is funded at established rates depending on the number of patients treated and services provided [10,11]. Experts emphasize that "the current funding plan for these institutions for the period of April-December 2020 directly depends on the level of preparation for this work on the new funding model. So, the issues on staffing and equipment, repairs, etc. have been resolved, and finally there was an opportunity to provide services of proper quality" [2].

At the same time, we'd like to emphasize that although the

preparation of institutions for signing contracts with the National Health Service of Ukraine belongs to the powers of local authorities, and, therefore, one of the criteria for effective health policy is the financial success of specialized medical care. Also, secondary medical aid facilities readiness for the second stage of medical reform does not depend directly on the amount of funds that the City Council has allocated for health care over the past three years. Experts rightly emphasize that “the level of funding does not automatically lead to structural changes within the frame-work of hospitals, which are a signal to the National Health Service of Ukraine on the readiness of hospitals to provide specific services and receive funds from the state budget. ... This is being a clear antithesis to the principle “Give more money and people will be satisfied”. Money without proper management does not improve the quality of services” [2].

For example, if a patient who lives near a city clinical hospital (a non-profit municipal enterprise of the second link), and he/she wants to save time not to apply for a referral to family doctor (the first level), does not want to look for a privately owned medical institution, wants to do X-ray at the city clinical hospital, having officially paid for it, in this city clinical hospital, even if the X-ray machine stands idle, he/she cannot do it, because such services are provided by this hospital only to those patients who are currently being treated right over there. As a result, the health care facility, the second link non-profit municipal enterprise, does not receive funding for the provision of paid medical services to patients who are not treated there.

Alleged inability to provide appropriate medical care. Poor quality of regional plans for prevention and treatment of diseases, targeted programs of city councils, inadequate and/or untimely financing of primary and secondary medical aid, partial financial success or failure of secondary care facilities, inadequate management in one way or another often lead to inability to provide everyone’s Constitutional right to quality medical care.

This situation has also occurred in some other countries. Thus, in the Resolution of the European Court of Human Rights in the case of the Center for Legal Resources on behalf of Valentin Campeanu vs. Romania dated 17 July, 2014, it is stated: “... the Court established, that the Article 2 (right for life) of the Convention was violated from material and procedural points of view. In particular, it was consolidated that Valentin Campeanu stayed at medical institutions that were not supplied with necessary equipment to ensure proper care for his condition; the fact is about his being transferred from one department to another without an established diagnosis; and that the authorities did not provide him with adequate treatment in regards of antiretroviral therapy. Authorities, being aware of this difficult situation as for lack of staff, malnutrition and lack of central heating around the psychiatric hospital premises where he was transferred, unjustifiably endangered his life” [6]. Similar situation was considered by the Court in the case of the Center for Legal Resources on behalf of Morita Malak and others vs. Romania: improper care and treatment, as well as inadequate, poor hospital living conditions directly contributed to the untimely deaths of five patients [12]. This indicates that the state is responsible for the activities/inaction of bodies endowed with public authority, including local self-government authorities. The right for life is an absolute right, that the state is obliged to ensure.

Conclusions. 1. The role of local governments on the implementation of health policy in the context of decentralization reform and the second stage of health care reform in Ukraine is defined: currently local governments are one of the key elements of the organizational and legal mechanism to ensure the rights of

every resident for health care and medical aid. They develop and implement regional and local public health programs, directly influencing the state of the health care system. As a part of the decentralization reform, local self-government authorities have gained greater financial autonomy, and radical model of health care financing is being introduced as a part of radical reform of the health care system.

2. Deficiencies in the legislation of Ukraine and the practice of its application, which lead to violations of the rights of residents of territorial communities to health care and medical aid, as well as violations of rights of medical personnel for labor: 1) inconsistency of Ukrainian legislation with the new system of administrative-territorial structure; 2) lack of clear delineation of powers, revenues and expenditures of local governments at the basic (regional), district and sub-regional levels, duplication of powers; 3) the absence of requirements to the content of regional plans for prevention and treatment of diseases that cause the greatest negative socio-demographic and economic impact within current legislation, as well as to the target programs of city councils, reports on their implementation. Emphasis is also placed onto inadequate and untimely funding for secondary link care facilities, existing barriers to the financial success of secondary health care facilities, and quality control of their medical services.

3. Basing on the analysis of the case Law of the European Court of Human Rights, it is established that the stay of patients at medical institutions that are not supplied with the necessary equipment to ensure proper care, transfer of patients from one ward to another without an established diagnosis, failure to provide appropriate treatment because of difficult situation (lack of staff, malnutrition, poor living conditions in the hospital) is a violation of Article 2 of the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms.

REFERENCES

1. Закон України «Про внесення змін до Бюджетного кодексу України» від 7 грудня 2017 р. за № 2233-VIII. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2233-19#Text>.
2. Квіцинська М. Здоров’я українців: чи усвідомлює місцева влада відповідальність? Available from: <https://www.centrua.org>
3. Концепція розвитку системи громадського здоров’я, схвалена розпорядженням Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. за № 1002-р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1002-2016-%D1%80#Text>.
4. Наказ Міністерства охорони здоров’я України «Про внесення змін до Переліку закладів охорони здоров’я» від 16 травня 2018 р. за № 933, зареєстрований у Міністерстві юстиції України 11 червня 2018 р. за № 691/32143. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0691-18#Text>.
5. Наказ Міністерства охорони здоров’я України «Про затвердження Примірного статуту та Примірної структури Центру громадського здоров’я (обласного, міст Києва та Севастополя) від 02 листопада 2018 р. за № 2012. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ30357>.
6. Рішення Європейського суду з прав людини в справі «Центр правових ресурсів від імені Валентина Кампеану проти Румунії» від 17 липня 2014 р. Available from: <https://hudoc.echr.coe.int>
7. Розпорядження Кабінету Міністрів «Про затвердження плану заходів щодо реалізації Концепції розвитку системи громадського здоров’я» від 18 серпня 2017 р. за № 560-р. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/>

8. Розпорядження Кабінету Міністрів України «Про визначення адміністративних центрів та затвердження територій територіальних громад Київської області» від 12 червня 2020 р. № 715-р. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/npras/pro-viznachennya-administrativnih-a715r>.
9. Association Agreement between Ukraine, on one hand, and the European Union, the European Atomic Energy Community and their Member States on the other hand. Available from: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/media/uploaded-files/AS-SOCIATION%20AGREEMENT.pdf>.
10. Buletsa S., Deshko L. Comprehensive Reforms of the Health Care System in Different Regions of the World // *Medicine and Law*; 2018. 37:4: 683-700. Available from: <https://heinonline.org/HOL/LandingPage?handle=hein.journals/mlv37&div=52&id=&page>
11. Buletsa S., Deshko L., Zaborovskyy V. The peculiarities of changing health care system in Ukraine // *Medicine and Law*; 2019. 38: 3: 427-442.
12. Court in the case of the Center for Legal Resources on behalf of Morita Malak and others vs. Romania Available from: <https://www.coe.int/pt/web/help-country/-/z-dorov-a-ta-evropejs-konvencija-z-prav-ludini?desktop=true>.
13. Deshko L., Bysaga Y., Bysaga Y. Public procurement in the healthcare sector: adaptation of the administrative legislation of Ukraine to the EU legislation // *Georgian Medical News*; 2019. 6: 126-130. Available from: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V291_N6_June_2019.pdf.
14. Deshko L., Bysaga Y., Zaborovskyy V. Protection of human rights by the Constitutional Court of Ukraine in the field of health care // *Georgian Medical News*; 2019. 9: 165-171. Available from: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V294_N9_September_2019.pdf
15. European Action Plan for Strengthening Public Health Capacities and Services. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/publications/2012/european-action-plan-for-strengthening-public-health-capacities-and-services>.
16. The European Charter of Local Self-Government, ratified by the Verkhovna Rada of Ukraine by the Law of Ukraine dated July 15, 1997. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_036#Text.
17. The Fundamentals of European policy and strategy for the 21st century “Health – 2020”. Available from: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/199532/Health2020-Long.pdf?ua=1.

SUMMARY

UKRAINE'S INTERNATIONAL LIABILITIES ON INITIATION OF MEASURES FOR PUBLIC HEALTH PROTECTION AND THE ROLE OF LOCAL AUTHORITIES IN IMPLEMENTATION OF HEALTH CARE POLICY

¹Deshko L., ¹Vasylchenko O., ²Sherbak I., ³Galai V., ⁴Medvid A.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv; ²Vasyl' Stus Donetsk National University; ³State University of Economics and Technology, Kryvyi Rih; ⁴Lviv University of Trade and Economics, Ukraine

The article examines the international obligations of Ukraine to implement measures to protect public health

and the role of local governments in implementation of health policy. Emphasis is placed on Ukraine's implementation of the Sustainable Development Goals being a member of the UN, the Association Agreement between Ukraine and the EU, and the commitment to develop cooperation in the field of health care undertaken by Ukraine, radical health care reform and decentralization reform in Ukraine.

The purpose of the article is to determine the role of local governments in implementation of health policy in the context of decentralization reform and the second stage of health care reform in Ukraine, to identify shortcomings in Ukrainian legislation and the practice that lead to violations of regional communities residents' rights for health care and medical aid, as well as violations of the rights of medical personnel for labor.

The object of the study is social relations that arise when the local authorities implement the health care policy. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: formal logic, methods of analysis and synthesis, comparative law etc. The role of local governments on the implementation of health policy in the context of decentralization reform and the second stage of health care reform in Ukraine is defined: currently local governments are one of the key elements of the organizational and legal mechanism to ensure the rights of every resident for health care and medical aid. They develop and implement regional and local public health programs, directly influencing the state of the health care system. As a part of the decentralization reform, local self-government authorities have gained greater financial autonomy, and radical model of health care financing is being introduced as a part of radical reform of the health care system.

Deficiencies in the legislation of Ukraine and the practice of its application, which lead to violations of the rights of residents of territorial communities to health care and medical aid, as well as violations of rights of medical personnel for labor: 1) inconsistency of Ukrainian legislation with the new system of administrative-territorial structure; 2) lack of clear delineation of powers, revenues and expenditures of local governments at the basic (regional), district and sub-regional levels, duplication of powers; 3) the absence of requirements to the content of regional plans for prevention and treatment of diseases that cause the greatest negative socio-demographic and economic impact within current legislation, as well as to the target programs of city councils, reports on their implementation. Emphasis is also placed onto inadequate and untimely funding for secondary link care facilities, existing barriers to the financial success of secondary health care facilities, and quality control of their medical services. Basing on the analysis of the case Law of the European Court of Human Rights, it is established that the stay of patients at medical institutions that are not supplied with the necessary equipment to ensure proper care, transfer of patients from one ward to another without an established diagnosis, failure to provide appropriate treatment because of difficult situation (lack of staff, malnutrition, poor living conditions in the hospital) is a violation of Article 2 of the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms.

Keywords: human health, the right to health, the right to health care, duties of the state, local authorities, territorial community, decentralization reform, health care reform.

РЕЗЮМЕ

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВА УКРАИНЫ ПО ВНЕДРЕНИЮ МЕР ДЛЯ ЗАЩИТЫ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА И РОЛЬ ОРГАНОВ МЕСТНОГО САМОУПРАВЛЕНИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ ПОЛИТИКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Дешко Л.Н., ¹Васильченко О.П., ²Щербак И.А.,
³Галай В.А., ⁴Медвидь А.Б.

¹Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко; ²Донецкий национальный университет им. Василя Стуса; ³Государственный университет экономики и технологий, Кривой Рог; ⁴Львовский торгово-экономический университет, Украина

Цель исследования - определить роль органов местного самоуправления в реализации политики здравоохранения, выявить недостатки в законодательстве Украины и практике его применения, которые приводят к нарушению прав граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь и права медицинских работников на труд.

Объектом исследования явились общественные отношения, возникающие при реализации политики здравоохранения в Украине, методологической основой проведенного исследования - общие и специальные методы научного познания: формально-логический, сравнительно-правовой, структурно-логический. Определена роль органов местного самоуправления в реализации политики здравоохранения в контексте реформы децентрализации и второго этапа реформы системы здравоохранения в Украине: именно органы местного самоуправления являются одним из ключевых элементов организационно-правового механизма реализации права каждого гражданина на охрану здоровья и медицинскую помощь. В рамках реформы децентрализации местное самоуправление получило большую финансовую самостоятельность, а в рамках коренной реформы системы здравоохранения внедряется новая модель финансирования системы здравоохранения. Выявлены недостатки в законодательстве Украины и практике его применения, которые приводят к нарушениям прав граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь, а также к нарушениям прав медицинских работников на труд: 1) несоответствие законодательства Украины новой системе административно-территориального устройства; 2) отсутствие четкого разграничения полномочий, доходов и расходов органов местного самоуправления базового, районного и субрегионального уровня, дублирование полномочий; 3) отсутствие в законодательстве требований к содержанию региональных планов мер по профилактике и лечению заболеваний, оказывающих наибольшее негативное социально-демографическое и экономическое влияние, а также к целевым программам городских советов, отчетам по их выполнению. Акцентировано внимание на ненадлежащем и несвоевременном финансировании учреждений вторичного звена медицинской помощи, существующих препятствиях для финансовой успешности учреждений здравоохранения вторичного звена, контроле качества предоставления ими медицинских услуг. На основании анализа практики Европейского суда по правам человека установлено, что пребывание пациентов в медицинских учреждениях, неоснащенных необходимым оборудованием для обеспечения надлежащего лечения, отсутствие надлежащего

ухода за пациентами, перевод пациентов из одного отделения в другое без соответствующего диагноза, отсутствие обеспечения государством надлежащим лечением ввиду сложной ситуации (нехватка персонала, недостаточное питание, плохие условия пребывания в больнице) являются нарушением статьи 2 Конвенции о защите прав человека и основных свобод.

რეზიუმე

უკრაინის საერთაშორისო ვალდებულებები ადამიანის ჯანმრთელობის დაცვის ღონისძიებათა დანერგვისათვის და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების როლი ჯანდაცვის პოლიტიკის რეალიზებაში

¹ლ.დემკო, ¹ო.ვასილენკო, ²ი.შერბაკი, ³ვ.გალია, ⁴ა.მედვიდი

¹კიევის ტ.შევეჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი; ²დონეცკის ვ.სტუსის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი; ³ეკონომიკისა და ტექნოლოგიების სახელმწიფო უნივერსიტეტი, კრივოი როგი; ⁴ლვოვის სავაჭრო-ეკონომიკური უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების როლის განსაზღვრა ჯანდაცვის პოლიტიკის რეალიზებაში, ხარვეზების გამოვლენა უკრაინის კანონმდებლობასა და მისი გამოყენების პრაქტიკაში, რაც განაპირობებს მოსახლეობის უფლებათა დარღვევას ჯანმრთელობის დაცვასა და სამედიცინო დახმარებაზე, ასევე, მედიცინის მუშაკების შრომის უფლების დარღვევას.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა საზოგადოებრივი ურთიერთობები, აღმოცენებული ჯანდაცვის პოლიტიკის რეალიზების დროს უკრაინაში, კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს კი – სამედიცინო შერეული უფლებების ზოგადი და სპეციალური მეთოდები: ფორმალურ-ლოგიკური, შედარებით-სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური. განსაზღვრულია ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოთა როლი უკრაინაში ჯანდაცვის პოლიტიკის რეალიზებაში რეფორმის დეცენტრალიზაციის და ჯანდაცვის სისტემის რეფორმის მეორე ეტაპის კონტექსტში: სწორედ ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოები წარმოადგენს თითოეული მოქალაქისათვის ჯანმრთელობის დაცვის და სამედიცინო დახმარების უფლების დაცვის რეალიზების მექანიზმის ერთ-ერთ სავანდო ელემენტს. დეცენტრალიზაციის რეფორმის ფარგლებში ადგილობრივმა თვითმმართველობამ მიიღო მნიშვნელოვანი ფინანსური დამოუკიდებლობა, ხოლო ჯანდაცვის სისტემის ძირეული რეფორმის ფარგლებში ინერგება ჯანდაცვის სისტემის ფინანსირების ახალი მოდელი. გამოვლენილია ხარვეზები უკრაინის კანონმდებლობასა და პრაქტიკაში მის გამოყენებაში, რაც განაპირობებს მოქალაქეთა უფლებების დარღვევას ჯანმრთელობის დაცვასთან და სამედიცინო დახმარების მიღებასთან დაკავშირებით, ასევე, მედიცინის მუშაკების შრომის უფლების დარღვევას: 1) უკრაინის კანონმდებლობის შეუსაბამობა ადმინისტრაციულ-ტერიტორიული მოწყობის ახალ სისტემასთან; 2) ადგილობრივი თვითმმართველობის საბაზისო, რაიონული და სუბრეგიონული დონის ორგანოების უფლებამოსილებათა, შემოსავლებისა და ხარჯების მკაფიო გაიჯინის არარსებობა, უფლებამოსილებათა დუბ-

ლირება; 3) კანონმდებლობაში მოთხოვნათა არარსებობა ყველაზე გამოსატყუელი სოციალ-დემოგრაფიული და ეკონომიკური გავლენის მქონე დაავადებათა პროფილაქტიკისა და მკურნალობის რეგონულ გეგმებთან დაკავშირებით, ასევე, მოთხოვნათა არარსებობა საქალაქო საბჭოების მიზნობრივ პროგრამებთან და მათი შესრულების ანგარიშებთან დაკავშირებით. ყურადღება გამახვილებულია სამედიცინო მომსახურების მეორადი რგოლის დაწესებულებათა არასათანადო და არადროულ ფინანსირებაზე, ხელშემშლელ გარემოებებზე მეორადი რგოლის სამედიცინო დაწესებულებათა ფინანსური წარმატებისათვის და გაწეული სამედიცინო მომსახურების ხარისხის კონტროლისათვის.

ადამიანის უფლებათა ევროპული სასამართლოს პრაქტიკის ანალიზის საფუძველზე დადგენილია, რომ პაციენტების ყოფნა სათანადო მკურნალობისათვის აუცილებელი აღჭურვილობის არმქონე სამედიცინო დაწესებულებებში, პაციენტების სათანადო მოვლის არარსებობა, პაციენტების გადაყვანა ერთი განყოფილებიდან მეორეში შესაბამისი დიაგნოზის გარეშე, რთული სიტუაციის გამო სახელმწიფოს მიერ სათანადო მკურნალობის უზრუნველყოფის არარსებობა (პერსონალის და კვების არასაკმარისობა, ცუდი პირობები კლინიკაში) წარმოადგენს ადამიანის ძირითადი უფლებებისა და თავისუფლებების დაცვის შესახებ კონვენციის მ.2-ის დარღვევას.

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, поликлиника, Ереван, Республика Армения

Медицинское обеспечение сотрудников полиции является сложным и многогранным процессом, состоит из двух составляющих: медицинские и правовые аспекты. Аспекты медицинского обеспечения сотрудников полиции Республики Армения (РА) проанализированы и освещены в журнале *Georgian Medical News* за 2019-2020 гг. Проблемы правовых аспектов медицинского обеспечения сотрудников полиции по сей день не рассматривались. Необходимо отметить, что медицинское обеспечение сотрудников Полиции формируется и развивается через правовое поле.

Анализ данных литературы проведен с учетом наличия аналогичности и сопоставимости предназначения, целей и задач структуры и функционирования правоохранительных органов РА и государств постсоветского пространства, в частности, Российской Федерации (РФ).

Согласно данным литературы [4,8,9,12,13], основной задачей ведомственной медицины является проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих поддерживать высокий уровень здоровья и профпригодности сотрудников органов внутренних дел, не допускать развития каких-либо заболеваний и осложнений, способных привести к утрате трудоспособности и к инвалидности. Необходимо учесть, что принципы работы ведомственной медицинской службы связаны с условиями профессиональной деятельности сотрудников органов внутренних дел, которая предполагает выполнение оперативных и боевых задач, включающих ненормированный рабочий день, применение огнестрельного оружия, работу в чрезвычайных ситуациях. Профилактические медицинские осмотры личного состава органов внутренних дел остаются одним из приоритетных направлений ведомственной медицины [3].

Ведомственная медицина является частью единой системы государственного здравоохранения, которое активно реформируется в последнее время, возникающие при этом проблемы и тенденции оказывают непосредственное влияние на систему медицинского обеспечения правоохранительных органов РФ.

В сложившихся условиях необходима модернизация здравоохранения, основной целью которой является оснащение медподразделений современным лечебно-диагностическим оборудованием, совершенствование качества оказания медицинской помощи обслуживаемому контингенту, повышение ее эффективности и доступности [10].

Ряд ученых в своих исследованиях [5,11] относительно организации медицинского обеспечения сотрудников правоохранительных органов особое внимание уделяют ее правовым аспектам.

Что касается РФ, при реализации социальных гарантий сотрудников органов внутренних дел особенно актуальным является вопрос о предоставлении медицинского обеспечения, при этом данный вопрос наиболее остро стоит при обеспечении сотрудников «узкой» специализации, которых зачастую нет в штате медицинских организаций системы министерства внутренних дел (МВД) России, а также при медицинском обеспечении сотрудников в городах и иных населенных пунктах, удаленных от областных и краевых центров, где расположены амбулаторно-поликлинические учреждения системы МВД [6].

Сфера медицинского обеспечения военнослужащих и членов их семей регулируется множеством нормативных правовых актов. Однако в настоящее время не имеется полного анализа их совокупности. В соответствии с федеральными законами, сотрудник органов внутренних дел Российской Федерации имеет право на бесплатное получение медицинской помощи в ведомственном медицинском, либо в государственном или муниципальном лечебном учреждении. Некоторые положения подзаконных нормативных правовых актов, конкретизирующие данное право, толкуются неоднозначно, что приводит к проблемам при его реализации [7], автор указывает, что пребывание сотрудника по служебным обязанностям, за пределами региона, в котором он проходит службу (проживает), не препятствует его праву на медицинскую помощь.

Газимова Л.Г. [1] указывает, что заключение государственных контрактов на оказание медицинских услуг сотрудникам органов внутренних дел является эффективным, позволяя им качественно и своевременно получать медицинскую помощь в полном объеме.

Перспективным направлением считается межведомственное взаимодействие медучреждений Министерства Внутренних дел и Министерства здравоохранения по оказанию лечебно-профилактической помощи сотрудникам МВД [2].

Целью исследования явилась оценка полноценности действующих правовых актов по медобеспечению сотрудников полиции РА на основе их разносторонней оценки.

Материал и методы. Объектом исследования явились законы, Решения Правительства РА, приказы начальника полиции и другие документы, отражающие различные аспекты состояния правовых нормативных актов, регулирующих медицинское обеспечение сотрудников полиции РА. В их перечень вошли Решения Правительства РА и приказы начальника полиции.

Из методов исследования применялись исторический, социальный и сравнительный.

Результаты и обсуждение. Медицинское обеспечение относится к значимым социальным гарантиям сотрудников полиции РА. Следует отметить, что в настоящее время работа медицинских учреждений Полиции РА ориентирована на решение задач по повышению социальной защищенности сотрудников полиции, направленных на сохранение их здоровья, поддержание трудоспособности и служебной деятельности. Важно, чтобы медицинская помощь была доступна каждому сотруднику, пенсионеру полиции и членам их семей.

Согласно статьи 33 закона «О социальном обеспечении военнослужащих и членов их семей» от 1998 г.: «военнослужащие и члены их семей обеспечиваются бесплатной квалифицированной медицинской помощью в соответствующих ведомственных лечебных учреждениях. При отсутствии таких лечебных учреждений по месту прохождения службы, а также в экстренных случаях, военнослужащим оказывается необходимая медицинская помощь во всех лечебных учреждениях, действующих на территории РА, с последующим возмещением расходов на лечение за счет средств соответствующих органов, порядок и условия, которого устанавливается Правительством РА».

Статья 2 вышеуказанного закона гласит, что «военнослужащими считаются служащие командного и рядового состава системы республиканских исполнительных органов обороны, внутренних дел и национальной безопасности по чрезвычайным ситуациям (далее - соответствующие органы)».

Закон РА «О медицинской помощи и обслуживании населения» от 1996 г., устанавливает правовые, экономические и финансовые основы организации медицинской помощи, обслуживания, обеспечивающие осуществление конституционного права человека на охрану здоровья, регламентирует порядок оказания медицинской помощи сотрудникам Полиции и закрепляет право на бесплатное медицинское обслуживание.

Сотрудник полиции имеет право на медицинское обеспечение в соответствии с законодательством Республики Армения.

Согласно статье 39 закона РА «О Полиции» от 2001 г., социальное обеспечение сотрудников полиции регулируется в соответствии с законом РА «О социальном обеспечении военнослужащих и их семей». Сотрудник полиции имеет

право на бесплатное получение медицинской помощи и бесплатное обеспечение лекарственными препаратами. При отсутствии по месту службы, месту жительства или иному месту нахождения сотрудника медицинских учреждений либо при отсутствии в них отделений соответствующего профиля, специалистов либо специального медицинского оборудования сотрудник имеет право на получение медицинской помощи в медицинских учреждениях государственной системы здравоохранения в порядке, установленном Правительством РА. Расходы, связанные с оказанием медицинской помощи сотруднику, возмещаются медицинским учреждениям государственной системы здравоохранения в порядке, установленном Правительством РА, за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных на эти цели Правительством РА в сфере Полиции.

Из законодательства вытекает следующее: сотрудник полиции РА имеет право на бесплатное получение медицинской помощи в ведомственном медицинском или государственном лечебном учреждении.

В соответствии с Решением Правительства РА №1820-Н от 14 ноября 2002 г. «Об установлении порядка временного освобождения от службы в случае временной нетрудоспособности сотрудника полиции» освобождение сотрудника полиции от выполнения служебных обязанностей в связи с временной нетрудоспособностью осуществляется на основании заключения, т.е. листка освобождения от выполнения служебных обязанностей по временной нетрудоспособности, поликлиники медицинского управления полиции РА, а в марзах - по месту службы, месту жительства или иному месту нахождения сотрудника - в другом медицинском учреждении государственной системы здравоохранения.

Освобождение сотрудника от выполнения служебных обязанностей в связи с временной нетрудоспособностью осуществляется централизованно в поликлинике медицинского управления полиции РА либо по месту жительства или службы, где имеется государственное медицинское учреждение.

Проведенный анализ показывает, что наиболее выраженными отрицательными сторонами организации медицинского обеспечения сотрудников Полиции следует считать:

- финансовые ресурсы, запланированные для направления сотрудников полиции РА в гражданские лечебные учреждения с целью их обследования и лечения не находятся во владении медицинского управления полиции РА;
- медицинское управление полиции РА на практике не участвует в выборе медицинских учреждений по диагностике, оказанию помощи и лечению больных сотрудников и заключения с ними договора;
- невозможность переадресации неиспользованных финансовых ресурсов между различными медицинскими учреждениями,
- выбор гражданских медицинских учреждений, предназначенных для обследования и лечения сотрудников полиции РА проводится на договорных основах со стороны МЗ Республики Армения,
- распределение направлений по различным гражданским медицинским учреждениям осуществляется медуправлением полиции РА.

Медицинское обслуживание граждан РА является моделью, в которую, наряду с традиционными субъектами - пациентами и медицинским персоналом, включены страховые медицинские организации, фонды обязательного медицинского страхования.

Введено понятие «обязательное медицинское страхование» (ОМС), базовым принципом которого является обеспечение определенных слоев граждан РА равными правами при получении медицинских услуг.

В настоящее время сотрудники полиции РА, в частности офицеры, прапорщики, сержанты-контрактники (далее офицерский состав), спецгосслужащие, госработники обслуживаются в медучреждениях за счет средств фонда ОМС полностью, а служащие – частично, что предопределяет как проблему доступности медицинской помощи для всех сотрудников полиции, так и проблему интеграции ведомственной медицины в национальную систему здравоохранения РА, которая должна произойти постепенно, не только без остановок функционирования, но и с повышением эффективности, доступности и совершенствованием медицинской помощи сотрудникам полиции. В противном случае одним из вариантов решения проблем оказания медицинской помощи может быть вовлечение сотрудников полиции РА, не обслуживаемых за счет средств ОМС, в систему медицинского страхования.

Рассмотрев правовые нормы, регламентирующие порядок оказания медицинской помощи сотрудникам полиции, следует заключить о необходимости более точного формулирования данных норм для исключения их разнообразного и неоднозначного толкования.

Правила и формы медицинского обслуживания сотрудников полиции в медицинских организациях, утвержденные Решением Правительства РА от 25 июля 2013 г. №806, утвердили:

- порядок организации гарантированной бесплатной медицинской помощи, обслуживание и финансирование со стороны государства;
- пакет услуг как обслуживания, так и гарантированной бесплатной медицинской помощи;
- направление для обслуживания и получения гарантированной бесплатной медицинской помощи.

Таким образом, по результатам рассмотрения вышеназванных нормативных правовых актов следует заключить, что сотрудник полиции РА имеет право на бесплатное получение медицинской помощи в ведомственном медицинском либо в гражданском лечебном учреждении.

Однако анализ правовых норм, содержащихся в Решении Правительства Республики Армения от 25 июля 2013 г. №806 “Об организации гарантированной государством бесплатной медицинской помощи и услуг и их финансирования для военнослужащих и приравненных им лиц, а так же служащих спасательной службы и членов их семей, являющихся бенефициарами социального пакета, военнослужащих рядового и младшего состава, призванного в ряды Вооруженных Сил, а так же об утрате действия Решения Правительства Армении от 25 августа 2000 г. №517-Н” показывает, что имеется ряд до конца неразработанных, а так же противоречащих определенным конституциональным нормам пунктов. Ниже представлены некоторые из них:

1. В 6-м пункте 2-го раздела указанного Решения оказание медицинской помощи сотрудникам полиции в организациях гражданской системы здравоохранения и возмещение расходов данным организациям производится в рамках финансовой составляющей договоров, заключенных с этими медучреждениями Министерством здравоохранения РА, что означает: порядок организации конкретного лечебно-диагностического процесса определяется не учитывая пожелание пациента;

2. При наличии медицинской услуги в системе полиции РА реально ограничена выдача направлений в вневедом-

ственные медицинские учреждения, что на практике означает отстранение сотрудника от выбора медицинского учреждения и специалиста с целью сохранения его здоровья. С учетом наличия медицинской услуги и соответствующего объема оказываемой медицинской помощи в ведомственном госпитале, пациентов направляют в данное учреждение и практически не выдают направление на обследование и лечение в учреждениях гражданского здравоохранения.

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленное ограничение прав сотрудников на получение медицинской помощи никак не связано с защитой основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны и безопасности государства.

3. При нахождении (командировка, отпуск, учеба) сотрудника полиции за пределами Республики указанное Решение не предусматривает возмещение расходов обследования и лечения пациента по экстеренным и неотложным показаниям, даже в тех случаях, когда они были застрахованы перед отъездом. Необходимо подчеркнуть:

- в Решении утверждается, что финансирование медицинского обследования и обслуживания сотрудников полиции предусмотрено за счет средств, выделенных Министерством здравоохранения Республики;

- пункт 18 третьего раздела Решения гласит, что в случаях, требующих оказания неотложной стационарной медицинской помощи, она предоставляется сотруднику полиции по направлению от службы скорой помощи или на основании заключения врача приемного отделения данной больницы, с условием предоставления документов, подтверждающих статус пациента и удостоверяющих его личность в течение 2 суток;

- данное Решение Правительства РА предназначено только для сотрудников полиции, находящихся в пределах Республики.

Таким образом, следует сделать следующие выводы:

- приложения Решения Правительства Республики Армения от 25 июля 2013 г. №806 практически предназначены для выполнения оперативных задач, в нем предусмотрена стратегия, номенклатура, план и дорожная карта развития медицинского обеспечения сотрудников силовых структур, однако она полностью неразработана;

- приложения вышеназванного Решения раскрывают только ряд аспектов межведомственного взаимодействия Министерства Здравоохранения РА и Полиции по части медицинского сервиса полицейских, охватывающие порядок, общие положения, финансирование медицинской помощи и обслуживания, а так же порядок и образцы направления пациентов для получения медицинской помощи и обслуживания. При этом, возникает проблема определения качества оказания медицинской помощи и наличие противоречия выдачи листков временной нетрудоспособности поликлиниками и медицинскими центрами с дальнейшим их утверждением в медицинском управлении полиции, в том числе по уходу за ребенком.

Обобщая вышеизложенное следует сделать следующие выводы:

- сложившаяся система ведомственного здравоохранения не позволяет в полной мере решать вопросы сохранения и укрепления здоровья сотрудников полиции, что диктует необходимость разработки определенной программы по реорганизации медицинского обеспечения сотрудников полиции, которая направлена на совершенствование системы медицинского обеспечения для улучшения здоровья полицейских и повышения качества медицинской помощи;

- медицинская служба полиции РА в настоящее время переживает сложный период развития, связанный с заменой бюджетного (государственного) финансирования бюджетно-программной системой здравоохранения, основой ресурсного обеспечения которой является государственный бюджет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газимова Л.Г. Организация работы ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства Внутренних Дел России по Республике Татарстан» по заключению государственных контрактов на оказание медицинских услуг сотрудникам органов внутренних дел // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10. №4. С. 87-91.
2. Гизатуллин Т.Р., Науширванова И.Б., Катаев В.А., Гизатуллин Р.Х. Межведомственное взаимодействие медицинских учреждений Министерства Внутренних дел и Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан по оказанию лечебно-профилактической помощи сотрудникам МВД // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т.8. №1. С. 23-26.
3. Долинская Э.А., Губко Р.В. Особенности организации ежегодной диспансеризации личного состава органов внутренних дел на районном уровне на территории Республики Саха (Якутия). // Вестник современной клинической медицины. 2019. Т. 12. №4. С. 93-99.
4. Москаленко О.Л., Карпенко О.А., Филимонова Л.А., Згура Ю.А. и соавт. Возможности получения медицинской помощи сотрудникам мвд в рамках существующего законодательства РФ // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. Прочие медицинские науки. 2019. Т.11. №5. С. 87-93.
5. Нестерова Н.В. О проблемах, возникающих в регулировании правоотношений по предоставлению сотрудникам Министерства внутренних дел Российской Федерации медицинских документов, удостоверяющих их временную нетрудоспособность // Проблемы современной науки и образования. 2014. 4(22). С. 71-74.
6. Поползухина Л.А., Кузнецов Р.Н. Правовое регулирование предоставления медицинского обеспечения сотрудникам органов внутренних дел // Вестник Уральского юридического института МВД России. Прочие медицинские науки. 2017. №1. С. 60-62.
7. Равнюшкин А.В. Некоторые аспекты реализации сотрудниками органов внутренних дел права на медицинскую помощь // Юридическая наука и правоохранительная практика. 2017. 1(39). С. 28-30.
8. Сидоренко В.А. Зубрицкий В.Ф. Развитие ведомственной медицины - основа укрепления здоровья сотрудников органов внутренних дел // Медицинский вестник МВД. 2017. №3. (87). С. 2-4.
9. Сидоренко В.А. История (этапы) развития медицинской службы Министерства Внутренних дел России. 2018. №1. С. 30-38.
10. Сидоренко В.А. Модернизация здравоохранения МВД России // Медицинский вестник МВД. 2015. №1(74). С. 2-6.
11. Ткачѳв В.Н. Актуальные изменения в законодательстве по вопросам предоставления социальных гарантий сотрудникам органов внутренних дел и членам их семей // Вестник Московского университета МВД России. Юридические науки. 2015. №4. С. 76-82.
12. Файзуллин И.Ф. Из истории реорганизации и дальнейшего развития медико-санитарной части Министерства внутренних дел Российской Федерации по Республике Баш-

кортостан на современном этапе // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2017. Т. 24. №3. С. 40-46.

13. Хисамиев Р.Ш. Достижения и перспективы развития ведомственной медицинской службы МВД по Республике Татарстан за 2013–2017 годы. // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. №4. С. 103-112.

SUMMARY

LEGAL ASPECTS OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL PROVISION OF POLICE OFFICERS IN THE REPUBLIC OF ARMENIA

Adamyan G.

Police Medical Department, Polyclinic, Yerevan, Republic of Armenia

The medical support of the Police officers is a complex and multifaceted process, which has two components: the health and medical and legal aspects themselves. We covered the health and medical aspects of the medical care of the RA Police officers in different issues of the "Georgian Medical News" for 2019-2020. The problems of its legal aspects are not fully presented.

The object of the study: laws, decisions of the RA Government, orders of the Chief of Police and other documents reflecting various aspects of the state of legal normative acts regulating medical provision of RA police officers. The research methods used were historical, social, comparative.

The aim of the study was to assess the usefulness of the current legal acts on medical care of the RA Police officers.

Studying the current documents regulating the medical care of employees allows us to draw the following conclusions:

- the existing system of departmental health care does not allow to resolve the health issues of the RA Police officers;
- to improve the medical service of the RA Police there is a need in good medical care program;

Keywords: police, medical support, police officer, departmental health care, legal acts, government decision.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ

Адамян Г.К.

Медицинское управление полиции, поликлиника, Ереван, Республика Армения

Медицинское обеспечение сотрудников полиции является сложным и многогранным процессом, состоит из двух составляющих: медицинские и правовые аспекты. Медицинские аспекты медобеспечения сотрудников полиции освещены в журнале Georgian Medical News за 2019-2020 гг.

Целью исследования явилась оценка действующих правовых актов по медобеспечению сотрудников полиции РА.

Объектом исследования явились законы, Решения Правительства РА, приказы начальника полиции и документы, отражающие различные аспекты состояния правовых нормативных актов, регулирующих медобеспечение сотрудников полиции.

Изучение документов, регламентирующих медобеспечение сотрудников позволяет сделать следующие выводы:

- сложившаяся система ведомственного здравоохранения не позволяет в полной мере решать вопросы здравоохранения сотрудников полиции.

- необходима комплексная реорганизация программы медицинского обслуживания сотрудников полиции для повы-

шения качества медицинской помощи;

- медицинская служба полиции РА в настоящее время переживает сложный период развития, связанный с заменой бюджетного (государственного) финансирования бюджетно-программной системой здравоохранения, основой ресурсного обеспечения которой является государственный бюджет.

რეზიუმე

პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის სამართლებრივი ასპექტები

გადამიანი

პოლიციის სამედიცინო სამართველო, პოლიკლინიკა, ერევანი, სომხეთი

პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფა წარმოადგენს რთულ და მრავალწახნაგოვან პროცესს, მოიცავს სამედიცინო და სამართლებრივ ასპექტებს.

პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის ასპექტები გაშუქებულია ჟურნალ "Georgian Medical News"-ში 2019-2020 წწ. პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის სამართლებრივი პრობლემები დღემდე არ არის განხილული.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სომხეთის პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის მომქმედი სამართლებრივი აქტების სრულყოფილობის შეფასება.

გაანალიზებულია პოლიციის თანამშრომლების მე-დუზრუნველყოფის მარეგულირებელი ყველა საბუ-

თები: სომხეთის რესპუბლიკის მთავრობის კანონები, გადაწყვეტილებები, ბრძანებები და სამართლებრივი ნორმატიული აქტები. მასალების დამუშავება ხდებოდა ისტორიული, სოციალური და შედარებითი მეთოდების გამოყენებით.

მომქმედი საბუთების შესწავლის საფუძველზე ავტორს გამოტანილი აქვს დასკვნები, რომ არსებული დარგობრივი ჯანდაცვის სისტემა არ იძლევა სრული მოცულობით პოლიციის თანამშრომლების ჯანმრთელობის სრულფასოვნად დაცვის საშუალებას, რაც დღის წესრიგში აყენებს პოლიციის თანამშრომლების სამედიცინო უზრუნველყოფის რეორგანიზაციის პროგრამის შექმნის აუცილებლობას, რომელიც მიმართული იქნება სამედიცინო უზრუნველყოფის ხარისხის და პოლიციელების ჯანმრთელობის გაუმჯობესებაზე.

ПЕДОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА СЕКСУАЛЬНОГО НАСИЛИЯ НАД ДЕТЬМИ: МЕДИКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

¹Кулик А.Г., ¹Лубенец И.Г., ²Кулакова Н.В., ²Зеленяк П.А., ¹Лесниченко Л.В.

¹Государственный научно-исследовательский институт МВД Украины;

²Национальная академия внутренних дел Украины

За последние годы на фоне широкомасштабных изменений во всех сферах жизни Украина столкнулась с проблемой активизации негативных социальных явлений. В стране наблюдается изменение характера преступности: она становится более жестокой, из года в год растет уровень насилия, совершаемого в самых разнообразных формах. В последнее время появилась тенденция к активизации и увеличению количества преступлений против половой свободы и половой неприкосновенности детей, основными причинами которой является бедность части семей с детьми и моральная деградация населения. К сожалению, сегодня система превенции таких посягательств, выявления лиц, их совершающих является неэффективной, отсутствуют медико-правовые исследования соответствующей направленности. Все это требует научного поиска решения этой проблемы с помощью мер

медико-правового характера, что свидетельствует об актуальности нашего исследования.

Задачей статьи является разработка мероприятий по предотвращению преступлений против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка, в частности по выявлению лиц, совершающих указанные преступления в отношении ребенка и разработке мер медико-правового характера, которые должны найти свое отражение в законе и реализовываться на практике. Также необходимо изучить природу посягательств на половую неприкосновенность ребенка (явление педофилии), факторы, которые этому способствуют, разработать на этой основе, опираясь на зарубежный опыт, научно обоснованные рекомендации, направленные на недопущение совершения сексуальных преступлений в отношении детей, повышение эффективности существующих форм и методов предупреждения указанных деяний.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели и решения определяемых ею задач использовались общенаучные и специальные методы, в частности, сравнительно-правовой – в процессе анализа законодательства и правоприменительной практики для выявления особенностей предотвращения уголовных правонарушений против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка в Украине и зарубежных странах, оценки возможности внедрения зарубежного опыта в отечественную правоприменительную практику; формально-логический – с целью определения социальной обусловленности криминализации посягательств против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка, разработки их уголовно-правовой и криминологической характеристики, исследований степени их латентности; статистический – для осуществления анализа собранных эмпирических данных, а также официальной статистической отчетности; психологический – для выявления особенностей личности (педофила), совершающего преступления против половой неприкосновенности ребенка; систематизации и обобщения – для формулировании выводов и общих оценок, а также предложений по совершенствованию предупреждения указанных преступлений и практики их реализации.

Результаты и их обсуждение. Противоправные деяния в отношении детей относятся к глобальным вызовам современности. Наиболее резонансными являются преступления против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка. Детский фонд ООН ЮНИСЕФ отмечает: ежегодно в мире около 150 млн. девочек и 73 млн. мальчиков в возрасте до 18 лет подвергались сексуальному насилию и сексуальной эксплуатации [24, С.103].

Украина, к сожалению, не является исключением. Офис Президента совместно с Международным союзом электросвязи провели исследование, в рамках которого было опрошено более 5 тыс. детей до 18 лет и около 5,5 тыс. родителей. По его результатам выяснилось, что каждый 5-й ребенок страдает от сексуального насилия [12].

По данным Генеральной прокуратуры Украины, доля детей среди пострадавших от изнасилования, составляла в: 2007 г. - 23,4%; 2008 г. - 22,6%; 2009 г. - 19,6%; 2010 г. - 27,4%; 2011 г. - 31,3%; 2012 г. - 27,5%; 2013 г. - 24,2%; 2014 г. - 24,4%; 2015 г. - 27,5%; 2016 г. - 26,5%; 2017 г. - 38,2%, 2018 г. - 34%, 2019 г. - 43,4%; 2020 г. - 60% [22]. В целом наблюдается тенденция к увеличению доли детей среди пострадавших от изнасилования, особенно за два последних года.

Кроме того, следует отметить, что преступления, посягающие на половую неприкосновенность ребенка отличаются высоким уровнем латентности. Полиции становится известно только о 10% таких преступлений, еще меньше их попадает в суд [3].

Подтверждением высокого уровня латентности этих деяний являются результаты опроса студентов III и IV курсов юридического факультета КНУ им. Т. Шевченко, проведенного С.М. Авраменко, которая отмечает, что 73,7% опрошенных студентов утверждают, что в отношении них, или в их присутствии до достижения ими шестнадцатилетнего возраста совершалось сексуальное развращение. Ни один из этих студентов не обращался в правоохранительные органы, и в большинстве случаев опрошенные считали действия, совершаемые в отношении них законными. Эти данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство случаев сексуального развращения несовершеннолетних остаются неизвестными правоохранительным органам [2].

О совершении значительного числа преступлений, посягающих на половую неприкосновенность несовершеннолетних, которые не были зарегистрированы, свидетельствуют результаты Всеукраинского опроса общественного мнения «Насилие в отношении детей в Украине», в ходе которого было установлено, что 5% украинцев имели опыт сексуальных отношений с несовершеннолетним лицом. Среди них 69% были в возрасте до 18 лет, а 31% совершеннолетними, когда это случилось впервые. Также 14% из них сообщили, что это случилось в течение последних 1-2 лет, то есть, они повторили этот свой опыт во взрослом возрасте [16].

Проблему латентности преступлений данной категории отмечают и зарубежные ученые. В частности, Д. Смит и др. (Smith D. et.al.) в своей работе, посвященной опросу женщин – жертв изнасилования в детстве, отмечают, что 28% детей-жертв вообще никому не сообщили о факте их изнасилования до проведения исследования; 47% – никому не сообщили в течение первых 5 лет после преступления. Лишь 11% жертв изнасилования сообщили о преступлении, и не всегда в полицию, а о фактах инцестуозных актов сообщалось еще меньше [37].

На наш взгляд, высокая латентность преступлений в данной сфере в большинстве случаев объясняется возрастом потерпевших, то есть малолетние дети не всегда понимают, что против них совершено преступление, умалчивают о фактах насилия вследствие запугивания со стороны насильника, из-за чувства вины, стыда и смущения, неуверенности в том, что взрослые помогут в данной ситуации, а иногда, они просто не знают о возможности обращения за помощью в соответствующие органы.

Из всех преступлений против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка 75-90% (по разным источникам) совершаются лицами, знакомыми ребенку, и только 10-25% – незнакомцами. В 35-45% преступлений таким лицом является родственник, а в 30-45% – знакомый [14]. Согласно другим исследованиям, проведенными как в Украине, так и за рубежом, на долю членов семьи (отчимов, дядей, братьев, отцов, дедушек) приходится 35-40% изнасилований. Еще 40-50% случаев происходит по вине вхожих в дом друзей семьи. То есть в 85-90% случаев преступник хорошо известен ребенку, и только 10-15% изнасилований совершают незнакомцы [9]. Подобную статистику в своем исследовании «сексуальных» преступлений приводит Келли К. Боннар-Кидд (Kelly K. Bonnar-Kidd), которая отмечает, что 93% преступлений на сексуальной почве совершаются членами семьи, или лицами, которые хорошо знакомы жертве [31]. Согласно официальной уголовной статистике США, каждое третье половое преступление (34%) в отношении несовершеннолетних совершается членами семьи, а в 59% случаях преступник знаком жертве [27]. То есть наблюдается тенденция к распространенности фактов сексуального насилия в семье (по всему миру), что, со своей стороны, является еще одной из причин латентности исследуемых преступлений.

Приведенные результаты исследований показывают, что в большинстве случаев для педофилов приемлем даже инцест. В частности, на форуме для педофилов большинство участников высказывались, что мечтают жениться, родить детей и вырастить свою «Лолиту» для соответствующих отношений. Также многие участники высказываются за практическое сексуальное воспитание среди своих собственных детей. А некоторые говорят, что заниматься сексом с собственными детьми их заставляет общество, которое лишает их возможности легально познакомиться с другими детьми

[11]. Это еще раз доказывает, что официальная статистика показывает нам только вершущку айсберга относительно реальной картины количества детей, пострадавших от сексуального насилия.

Поэтому с целью повышения эффективности выявления таких фактов необходимо тесное взаимодействие между органами полиции и медицинскими работниками, педагогическим персоналом, психологами и другими субъектами, контактирующими с детьми, которые могут сигнализировать о следах на теле ребенка, о необычном поведении, характерном для жертв сексуального насилия.

Общественная опасность и чудовищность преступлений данной категории усугубляется еще и тем, что в 91,4% случаев сексуальная активность направлена на малолетних, причем каждый пятый ребенок был в возрасте младше пяти лет (согласно исследованиям Юстиции США две трети (67%) всех жертв сексуального насилия, о которых сообщили в правоохранительные органы, были несовершеннолетними, более половины всех несовершеннолетних жертв были младше 12 лет, а каждая седьмая жертва – младше 6 лет [27].

Согласно отечественной уголовной статистики, которую в своих исследованиях приводят С.В. Якимова, В.Л. Давыденко, С.В. Романцова в структуре преступлений против половой свободы и половой неприкосновенности преобладают изнасилования, сексуальное насилие и развращение несовершеннолетних. Согласно официальной статистике среди членов семей – жертв изнасилования, дети составляют 90,9%; а из числа жертв сексуального насилия – 85,7% [19].

Это подтверждается и результатами анонимного опроса детей-жертв сексуального насилия, проведенного С.В. Романцовой, в ходе которого выяснилось, что среди них преобладают жертвы: изнасилования – 21,5%, сексуального домогательства – 21,5%, сексуального насилия (насильственного удовлетворения половой страсти неестественным способом) – 17,5% и развращения детей – 14%. Остальные стали жертвами сексуальной эксплуатации – 5,3%, склонения к проституции и привлечения к изготовлению порнографии – по 7,0%; инцеста и эксгибиционизма – по 3,5%. Все респонденты отметили, что стали жертвами сексуальных домогательств через сеть Интернет [19].

Необходимо обратить внимание на то, что сегодня очень активно происходит использование различных способов принуждения детей к вступлению в половую связь. То есть преступники с целью сексуального соблазна детей могут использовать любую ситуацию контакта с ними: в семье, на отдыхе, в школе или на любых занятиях (спортивных, музыкальных, религиозных). А также опосредованно, с помощью современных информационно-коммуникационных систем: через Интернет, мобильный телефон, другие гаджеты.

Следует указать, что среди интернет-рисков для детей в последнее время набирает обороты такое явление как секстинг (интимная переписка) и груминг (вхождение в доверие к ребенку с целью сексуального насилия онлайн или оффлайн, эксплуатации или шантажа). То есть взрослые злоумышленники устанавливают дружеские, доверительные отношения с детьми, выманивают фотографии, часто интимные, а затем требуют от ребенка деньги, номера банковских карт родителей, домашний адрес или продолжение интимной переписки и/или личной встречи за то, чтобы эти фото не были опубликованы. Очень часто дети становятся жертвами секстинга, так как не видят в этом реальной угро-

зы, а думают, что это безвредный, простой способ получить комплименты в адрес своей внешности с помощью положительных комментариев или «лайков» [10]. К сожалению, статистика относительно секстинга и груминга в Украине отсутствует, но о масштабах распространения этого явления можно судить по количеству обращений на действующую Национальную детскую горячую линию. В частности, за полтора года (январь 2017 – июнь 2018) поступило 2627 обращений, которые касались секстинга и 1047 – относительно груминга; за период январь-июнь 2020 поступило 319 и 277 таких сообщений – соответственно [17,21].

До настоящего времени в Украине подобные деяния не рассматривались в плоскости уголовного законодательства (лишь в феврале 2021 г. было криминализовано домогательство ребенка в сексуальных целях, в том числе с использованием информационно-телекоммуникационных систем или технологий (ст. 156-1 Криминального кодекса Украины) [18]), тогда как в некоторых странах уже есть судебные решения, которыми признаны факты изнасилования через Интернет. В частности, еще в 2017 г. в Швеции осудили мужчину, который таким образом изнасиловал 27 детей, заставляя их выполнять сексуальные действия и с использованием веб-камеры, записывая их на видео или демонстрируя в прямом эфире [10].

Подтверждением тенденции к росту количества фактов сексуальных домогательств в отношении детей в цифровой среде являются результаты проведенного нами опроса школьников г. Киева и Киевской области, в ходе которого такие случаи подтвердили 22% опрошенных учеников, причем количество пострадавших девочек и мальчиков оказалось почти равным [32]. Причем, как правило, дети об этих фактах не рассказывают взрослым.

Общение в сети Интернет может быть этапом приготовления к преступлению, которое планируется совершить при реальной встрече с ребенком, поэтому было важно установить с помощью опроса насколько часто дети, знакомясь в Интернете, встречались лично с людьми, которых раньше не знали. Почти 40% детей признались, что лично встречались с теми, с кем познакомились в Сети. Мальчики немного чаще, чем девочки, ходят на встречи с интернет-знакомыми (42,2% против 34,4% у девушек). С возрастом растет и частота личных встреч с интернет-«друзьями». Каждый четвертый ребенок 12-13 лет ходил на такие встречи, а в старшей возрастной группе – уже каждый второй (24,2% и 50% соответственно) [32].

Этель Куэйл и Эми Ньюман (Ethel Quayle & Emily Newman) в своей работе приводят данные исследований, проведенных в США на протяжении 2000-2010 гг., которые свидетельствуют о росте агрессивных сексуальных домогательств онлайн. В частности, в 2000 г. их доля составляла 15%, в 2005 г. – 31%, в 2010 г. – 34%, при этом жертвами чаще становятся девочки-подростки [34].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что проблема посягательств на половую неприкосновенность ребенка распространена во всем мире, независимо географического расположения, социально-экономического развития страны и действующих политических сил. Как показывает статистика, потерпевшим может стать ребенок любого возраста, а правонарушителем зачастую оказывается лицо из ближайшего окружения ребенка. Также необходимо учитывать, что в условиях распространения COVID-19 и введение карантинных ограничений, когда многие люди потеряли работу, на фоне роста психологической тревожности по поводу

распространения пандемии и ее последствий, во всем мире наблюдается увеличение случаев домашнего насилия, в том числе сексуального относительно детей.

В целях выявления и установления причин конкретного преступления как важного звена механизма преступного поведения, а также разработки системы мер предупреждения, в том числе медицинского характера, есть необходимость в детальном изучении криминологической характеристики личности преступника, совершающего преступления против половой неприкосновенности ребенка.

Украинские ученые, в частности, А.Н. Джужа, отмечают, что сексуальное насилие в подавляющем большинстве случаев (97%) совершают мужчины. Это подтверждают в своих исследованиях отечественные и зарубежные ученые: А. Мартиросян, Л. Козлюк, Я. Мартинишин, В. Давыденко, М. Федоришин, а так же Джинифер Л. Харрисон, Шивон К. О'Тул, Сью Аммен [36].

Когда речь идет о субъектах совершение половых преступлений против детей, часто констатируется наличие у них определенных психических отклонений. В частности сексуальные расстройства имели 45-50% таких лиц [8, С. 150], психопатию – 14,1%, хронический алкоголизм – 12%, олигофрению – 5,2%, остаточные явления, связанные с травмами черепа – 2,4% [8]. Канадские исследователи выяснили, что педофилы в детстве получили вдвое больше травм головы, чем остальное население [4]. При изучении уголовных дел Л.В. Логинова установила, что среди осужденных имели нервно-психические заболевания и лечились в стационаре – 14%, амбулаторно – 9%, не лечились – 77%. Находились на учете в диспансерах – 27% [13].

Немецким психологом и психотерапевтом Йоргом Понсети при изучении мозга педофилов с помощью магнитно-резонансной томографии было обнаружено, что педофилы демонстрируют ряд неврологических аномалий и их IQ примерно на восемь пунктов меньше среднего. Исследователь установил взаимосвязь между возрастом пострадавших и коэффициентом интеллекта обидчиков: чем ниже IQ злоумышленника, тем младше его ребенок-жертва [4].

Около 90% преступников, которые совершают сексуальное насилие над детьми, составляют люди, находящиеся в состоянии регрессии. Часто доступность ребенка способствует легкому удовлетворению сексуальных потребностей человека, где дети выступают объектом замещения. Также следует учитывать, что риск совершения лицами «сексуальных» преступлений против детей во много раз выше у тех, над кем в детстве совершалось сексуальное насилие. В частности, исследования подтверждают, что около 42% педофилов были жертвами сексуального насилия и поэтому нередко выбирают жертву того возраста, в котором сами подверглись насилию [7]. Чаще всего они испытывали сексуального надругательства или домогательства со стороны людей, которые принимали участие в их воспитании: родителей, опекунов, других родственников, учителей, соседей.

Для педофила начало сексуальных отношений с детьми – это способ преодоления чувства неполноценности, которое, в большинстве случаев, возникает в социальных и сексуальных отношениях со взрослыми людьми. Как правильно отмечает С.В. Якимова, характерной чертой так называемых «сексуальных» преступников является плохая приспособленность и общая неудовлетворенность своим социальным положением [26].

Что же такое педофилия – болезнь, сексуальный выбор или некая «особенность» человека? Согласно международ-

ной классификации болезней десятого пересмотра от ВОЗ (МКБ-10) «педофилия – сексуальная тяга к детям (мальчикам, девочкам или к тем и другим), обычно препубертатного или раннего пубертатного возраста» (F65.4) [15]. То есть однозначно – это болезнь.

Следует отметить, что с 1 января 2022 начнет действовать новая международная классификация болезней – МКБ-11 [29], где пересмотрены критерии диагностики некоторых болезней, в частности, среди новой классификации парафильного расстройств вместо «педофилии» (F65.4) появился термин «педофильное расстройство» (6D32), которое характеризуется устойчивым, целенаправленным и интенсивным паттерном сексуального возбуждения, проявляющимся в постоянных сексуальных мыслях, фантазиях, побуждениях или поведении, с участием детей предпубертатного возраста. Кроме того, для постановки диагноза педофильного расстройства человек должен действовать в соответствии с этими мыслями, фантазиями или побуждениями или быть сильно обеспокоен ими. Этот диагноз не распространяется на сексуальное поведение детей в пре- или постпубертатном возрасте со сверстниками или близкими по возрасту [29].

Таким образом, для диагностики педофильного расстройства человек должен начать действовать в соответствии с такими сексуальным мыслям (в отношении детей допубертатного возраста), фантазиям или испытывать в связи с этим значительный дистресс. То есть при отсутствии этих критериев сексуальное влечение к детям не считается расстройством, а фактически признается педофильной сексуальной ориентацией. Определение указанных критериев обусловило целиком справедливую дискуссию по следующим вопросам: во-первых, как именно человек должен действовать; можно ли считать такими действиями, например, мастурбацию или поиск и просмотр в Интернете детских фото (видео, других материалов) определенного характера; написание неприличных комментариев под детскими фото (видео), секстинг с детьми (интимную переписку).

Мы полностью согласны с Л.Ю. Демидовой и М.Ю. Каменковым относительно проблемности второй части критерия, касаемо необходимости наличия у лица дистресса из-за своего атипичного сексуального влечения, поскольку из поля зрения соответствующих специалистов-медиков выпадает широкий спектр психосексуальных патологий, в том числе и социально опасных форм парафилий таких, как упоминавшаяся педофилия, садизм и тому подобное. В связи с эгосинтонным к ним отношением (когда индивид принимает нестандартные качества, ощущения, поведение своей личности и живет с ними в гармонии, не считая их патологией) пациенты лишаются возможности получить соответствующую медицинскую помощь, что, в свою очередь, делает невозможным предотвращение значительного количества противоправных сексуальных действий. Именно такой подход позволяет лицам с эгосинтонным отношением к своему влечению оставаться без внимания психиатра, сексопатолога и др. специалистов, хотя для таких индивидов риск совершения противоправных действий значительно выше, чем у лиц, имеющих критическое отношение к подобному расстройству [6]. Поэтому именно активная работа врачей, заключающаяся в психиатрическом, психотерапевтическом наблюдении (выявлении) и лечении пациентов с психо-сексуальными девиациями (в частности, педофильным расстройством), является необходимой базовой основой в механизме предотвращения преступлений сексуаль-

ного характера в отношении детей, а также недопущения рецидива со стороны виновных лиц.

Следует отметить, что большинство преступлений против половой неприкосновенности ребенка, в частности изнасилований, фиксируется весной – 46,3%; (для сравнения: летом – 18,9%; осенью – 17,5%; зимой – 17,3%) [8]. Ведь весной происходит сезонное обострение нервно-психических состояний (расстройств), о которых часто предупреждают врачи, поэтому вполне понятно, что совершение сексуального насилия по отношению к детям лицами с характерными девиациями психики, не исключаящими их вменяемости, обычно увеличивается.

В свою очередь, ученые-криминологи отмечают, что риск рецидива возрастает, если преступление было направлено против детей или пожилых, а так же, когда преступник подвергался сексуальному насилию и унижению человеческого достоинства. Как правило, в этом случае сексуальные рецидивы повторяются через два-десять месяцев со дня освобождения из мест лишения свободы [8]. Психиатр Е. Козерацкая приводит следующие цифры: 30% педофилов, которые отбыли 15 лет в тюрьме и вышли на свободу, совершают преступление повторно в течение первого года, а 80% – в течение следующих трех лет [25]. Более того, после освобождения из мест лишения свободы эти люди, вспоминая перенесенные в тюрьме унижения, еще больше чувствуют негативное влечение, раздражение, когда видят потенциальных жертв, которые, как правило, провоцируют их на совершение новых преступлений, но с повышенной агрессией и жестокостью. Согласно исследованиям отечественных и зарубежных кримиологов, каждый следующий факт совершения подобного преступления происходит через меньший промежуток времени. Так, по данным Центра по контролю и предотвращению заболеваний в США (CDC) установлено, что для лиц, осужденных за преступления на сексуальной почве, характерен высокий уровень риска совершения повторных преступлений [28].

Итак, явление педофилии (педофильного расстройства) – проблема междисциплинарная, поэтому ее решение требует совместных усилий различных институтов, где доминирующую роль играют профильные врачи, криминологи, подразделения полиции и др.

Следует отметить, что психиатрия сейчас владеет огромным набором диагностических методов, способных выявить патологическое влечение к детям без того, чтобы сам пациент рассказал об этом врачам или обнаружил это своим поведением. Возможность такой диагностики важна, например, при лечении осужденных за преступления против половой неприкосновенности детей в тех странах, где это предусмотрено законодательством. В частности, Ж. Тачмамедова отмечает, что в России педофилы подвергаются принудительному психиатрическому лечению. Решение о прекращении или продолжении лечения принимает комиссия психиатров на основе наблюдений и проведения диагностических процедур. Однако по новым критериям МКБ-11 психиатры уже не смогут диагностировать данную психопатологию, если к ним попал пациент, который отрицает наличие у него такого патологического влечения и, таким образом, выводится из-под юрисдикции психиатрии [20]. Поэтому, считаем, что к числу профилактических мероприятий по предотвращению вышеуказанных преступлений необходимо отнести меры, направленные на выявление лиц, страдающих сексуальными перверсиями, в частности, педофилией. Основными субъектами выявления таких лиц должны быть работники

медицинских учреждений, правоохранительных органов, психологических служб. Установление таких лиц должно осуществляться на основе анализа материалов медицинских (психологических) тестирований, предварительных медицинских заключений; проверок сообщений о преступлениях, материалов уголовных дел, дел об административных правонарушениях и тому подобное. Ведь, как отмечают психологи, первые проявления педофильного расстройства наблюдаются в возрасте 15-16 лет, когда сексуальные фантазии подростка уже стали четкими [11]. Людей с такими отклонениями уже в этом возрасте начинают «интересовать» как объект сексуального влечения девочки или мальчики на 6-10 лет моложе.

Понятно, что не все лица с педофильным расстройством совершают преступления, но следует учитывать, что основным мотивом у лиц, совершающих сексуальное насилие в отношении детей, является: удовлетворение половой страсти – 55,5%, самоутверждение – 11,5%, компенсация личных проблем (часто пережитого в детстве насилия) – 33% [20]. С целью предотвращения сексуального насилия в отношении детей особого внимания требуют лица с сексуальными перверсиями, в том числе педофилией, а также лица, которые ранее совершали сексуальное насилие. Как отмечалось выше, значительная часть лиц, совершивших сексуальное насилие в отношении детей, имели психо-сексуальные расстройства. Поэтому считаем необходимым введение института обязательного (в отдельных случаях, принудительного) лечения лиц таких категорий.

В частности, целесообразно в случаях выявления врачами путем специальных методов (маркеров) человека, с так называемой, педофильной ориентацией предоставлять ему комплексную врачебную помощь (психиатра, психолога, сексопатолога – в зависимости от случая). Необходимо формировать установку на лечение лиц с вышеуказанными перверсиями, использовать медикаментозное лечение, в том числе, препараты, направленные на подавление либидо. Ранняя диагностика и своевременное лечение психо-сексуальных расстройств – это путь к уменьшению количества сексуальных посягательств в отношении детей.

Заслуживает внимания предложение Г.П. Краснюк, которая считает целесообразным законодательно закрепить обязательное тестирование на предмет сексуальных перверсий лиц, принимаемых на работу, связанную с воспитанием и обучением детей [1]. Более того, на наш взгляд, необходимо вести постоянную работу на государственном и международном уровнях в направлении нулевой толерантности относительно «педофильной любви» к детям с целью предотвращения формированию таких организаций как «Мартейн» (Нидерланды), члены которой выступали за легализацию секса с детьми. Впоследствии она была ликвидирована (2014 г.), однако потом реорганизована в политическое объединение – Партию любви к ближним, свободы и равнообразия (2020 г.) [23].

Как уже отмечалось выше, проблема предупреждения преступлений, посягающих на половую неприкосновенность ребенка является междисциплинарной и требует комплексного решения. Положительным примером, на наш взгляд, является опыт США по созданию и реализации комплекса программ ситуационной профилактики. В частности, программа специальной профилактики рецидивов половых преступлений содержит как внутренние рычаги (резервы) контроля – самостоятельное определение и избе-

жание потенциально рискованных ситуаций, обучение навыкам блокировки девиантных сексуальных фантазий, химическая кастрация (то есть в основном, это помощь врачей – психологов, сексологов, психиатров и др.), так и внешние параметры контроля за поведением осужденных за половые преступления в рамках обеспечения безопасной среды, среди которых: запрет на посещение определенных мест или проживание в определенных местах, лишение права заниматься определенной деятельностью, контроль за перемещением и мониторинг деятельности [1].

Согласно указанной программе, в большинстве штатов США лица, осужденные за половые преступления (чаще всего, за преступления против несовершеннолетних), связаны нормативно закрепленным комплексом ограничений, в которые входят: регистрация таких лиц, в том числе, создание реестров, электронный мониторинг (слежение) с помощью системы глобального позиционирования (GPS), ограничение их места проживания и перемещения, сообщение общественности и общественный надзор [1].

Остановимся подробнее на путях лечения рассматриваемых расстройств, успешно используемых в США. Следует указать, что существует 4 метода лечения сексуальных преступников с целью предупреждения рецидива: психотерапия, поведенческая, фармакологическая и биологическая терапии. У применения последнего метода, который предусматривает хирургическую кастрацию, было и остается много противников, потому что метод является негуманным. По мнению специалистов, наиболее действенными методами лечения и профилактики сексуальных преступлений является психотерапия и фармакологическая терапия, а наиболее эффективным – сочетание всех трех методов. Исследуя эффективность лечения сексуальных преступников, было установлено, что при применении вышеуказанных методов лечения, уровень рецидива заметно снижается. В частности, в работе The Vermont Legislative Research Shop (подготовленной Джо Уинсби и Бреннаном Лином под руководством профессора Энтони Гержиньского, 2006 г.) были исследованы показатели рецидива среди 195 сексуальных преступников, которые были направлены для прохождения когнитивно-поведенческой программы лечения в тюрьме. Среди них: 56 участников прошли лечение, 49 – начали, но не завершили его, а 90 – вообще отказались от лечения. В течение среднего периода наблюдения, который составил 6 лет, показатель повторного сексуального насилия в группе завершеного лечения составил 5,4%, против 30,6% – в группе, незавершеного лечения и 30,0% – в группе, где отказались от лечения [35].

Эффективность лечения сексуальных преступников, которая подтверждается снижением уровня рецидива с их стороны, доказывает и Уильям Л. Маршалл (William L. Marshall) (Канада) в своей работе «Treatment of Sexual Offenders and Its Effects» [38], в которой проанализированы различные программы лечения и приведены убедительные доказательства в пользу лечения. Присцилла Г. Герц (Priscilla Gregório Hertz), Мартин Ротенберг (Martin Rettenberger) и др. в своем исследовании практики амбулаторной помощи сексуальным преступникам, освобожденным из тюрьмы в Германии, «Die Praxis der ambulanten Nachsorge für haftentlassene Sexualstraftäter in Deutschland» [33] упоминает, что в этой стране большинство сексуальных преступников, в том числе посягающих на сексуальную неприкосновенность детей, после освобождения из мест лишения свободы получают определенную форму обязательного лечения, в частности,

психо-корректирующей направленности. Дженнифер Л. Гаррисон (Jennifer L. Harrison) и др. в своей статье «Sexual Offender Treatment Effectiveness Within Cognitive-Behavioral Programs: A Meta-Analytic Investigation of General, Sexual, and Violent Recidivism», проанализировав 25 исследований, опубликованных с 1970 года, направленных на определение эффективности лечения по снижению рецидива среди мужчин 18-75 лет, совершивших сексуальные преступления [30], отмечают, что программы когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) являются эффективным методом снижения агрессивного сексуального поведения, а также уровня рецидивов указанных преступлений. Особо следует отметить следующие выводы данного метаанализа: а) лечение лиц, уже совершивших преступления против половой неприкосновенности, является общепризнанной клинической специализацией; б) фармакологические методы лечения, в частности химическая кастрация, демонстрируют больший эффект, чем психосоциальная коррекция; в) лица, не завершившие лечение, подвергаются повышенному риску как сексуального, так и общего рецидива. Все это свидетельствует о целесообразности введения обязательного лечения лиц с педофильным расстройством (педофилией) в Украине и других странах.

Выводы. Обобщая все сказанное, следует признать, что для уменьшения количества преступлений против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка лечение лиц, имеющих сексуальные перверсии (в частности, педофилию), является необходимым и своевременным шагом. В основу профилактических мер, направленных на устранение причин и условий исследуемых преступлений, и недопущение их совершения, должно быть положено: во-первых, своевременное выявление лиц, имеющих сексуальные отклонения (в возрасте 15-16 лет) с помощью психологического тестирования подростков; во-вторых, разработка и применение психо-коррекционных программ и способов лечения выявленных лиц; в-третьих, разработка и применение системы мер предупреждения рецидивов и лечения лиц, уже совершивших преступления против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка. В ходе лечения целесообразно применение химической кастрации как части лечения и дополнение его другими методами, например, программами когнитивно-поведенческой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдалян А.Я. Предупреждение преступлений против половой неприкосновенности несовершеннолетних: уголовно-правовой и криминологический аспекты (компаративистское исследование): дисс. на соискание ученой степени канд. юрид.наук.: 12.00.08. Елец, 2015. 211 с.
2. Авраменко С.М. Розслідування розбещення неповнолітніх: дис. на здобуття наукового ступеня канд. юрид.наук.: 12.00.09. Київ, 2017. 242 с.
3. Гаврилук І. Рідний гвалтівник. Чому на Прикарпатті діти страждають від сексуального насилля // Репортер. 2019. URL: <http://report.if.ua/lyudy/ridnyj-%D2%91valtivnyk-chomu-na-prykarpatti-dity-strazhdayut-vid-seksualnogonasylyya/> (дата обращения: 12.04.2021).
4. Гаяш Ф., Завгородня І. Вчені досліджують когнітивні особливості мозку педофілів // Deutsche Welle. 2012. URL: <https://p.dw.com/p/16Qg1> (дата обращения: 12.04.2021).
5. Гусева О. Н. Педофильная виктимизация и виктимологическая профилактика педофильных преступлений: автореф.

дисс. на соискание уч. степени канд. юрид. наук: 12.00.08 «Уголовное право и криминология; уголовно-исполнительное право» / Федеральное государственное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт МВД РФ. М., 2011. 32 с.

6. Демидова Л.Ю., Каменсков М.Ю. Диагностические критерии педофилии – клинические, правовые и социокультурные проблемы // Психология и право. 2014. № 4. С. 14-22. URL: https://psyjournals.ru/files/73010/psyandlaw_2014_4_Demidova_Kamenskov.pdf (дата обращения: 12.04.2021).

7. Дерягин Г.Б. «Криминальная сексология». Курс лекций для юридических факультетов. М., Московский университет МВД РФ, Из-во «Щит-М», 2008 г., с. 497-518.

8. Джужа О.М. Запобігання злочинам, пов'язаним із сексуальним насильством: монографія. К.: Атіка, 2009. 240 с.

9. Домашне насильство. Статистика, що шокує. URL: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5nDnWUhh0cJ:https://pedpresa.com.ua/35469-domashnje-nasylystvo-movoyu-tsyfr.html+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ua> (дата обращения: 12.04.2021).

10. Йонан В. В Інтернеті що 5 хв відбувається сексуальне насильство над дитиною. Як це зупинити // Українська правда. URL: <https://life.pravda.com.ua/columns/2020/02/4/239800/> (дата обращения: 12.04.2021).

11. Как педофилы находят жертв и что делать, чтобы защитить ребенка / Криминальная Украина. URL: <https://crim.com.ua/opinion/?p=233742/> (дата обращения: 12.04.2021).

12. Кожна 5 дитина в Україні потерпає від сексуального насильства, - дитячий омбудсмен Кулеба/ Українські новини від 19.11.2019. URL: <https://ukranews.com/ua/news/666713-vid-seksualnogo-nasylystva-v-ukraini-strazhdaye-kozhna-5-tadytyna> (дата обращения: 12.04.2021).

13. Логинова Л.В. Криминологическая характеристика лиц, совершивших половые преступления против несовершеннолетних // Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России. 2012. № 4 (56). С. 88–91.

14. Малкина-Пых И. Г. Психология поведения жертвы / И.Г.Малкина-Пых. М.: Эксмо, 2010. 864 с. (Новейший справочник психолога).

15. МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4358> (дата обращения: 12.04.2021).

16. Насильство щодо дітей в Україні. Всеукраїнське опитування громадської думки» / за ред. С. Павлиш, Т. Журавель. К., вид-во ФОП Клименко, 2015. 146 с.

17. Національна дитяча гаряча лінія. Ла-Страда. України. URL: <https://www.facebook.com/lastradaukraine/photos/pcb.3360101794066881/3360028610740866/> (дата обращения: 12.04.2021).

18. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо імплементації Конвенції Ради Європи про захист дітей від сексуальної експлуатації та сексуального насильства (Ланцаротської конвенції): Закон України від 18.02.2021р. № 12560-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/card/1256-20> (дата обращения: 12.04.2021).

19. Романцова С.В. Запобігання сексуальному насильству щодо дітей в Україні: дис. на здобуття наукового ступеня канд.юрид.наук.: 12.00.08. Львів, 2018. 244 с.

20. Тачмамедова Ж. Транссексуалізм і педофілія уже не патологія? Нові норми психіатрії // Regnum. URL: <https://regnum.ru/news/society/2642375.html> (дата обращения: 12.04.2021).

21. Толокольнікова К. Секстинг, грумінг, мобінг: від чого

страждують діти в Інтернеті. URL: <https://ms.detector.media/media-i-diti/post/21656/2018-08-20-seksting-gruming-mobing-vid-chogo-strazhdayut-diti-v-interneti/> (дата обращения: 12.04.2021).

22. Узагальнено на підставі статистичних відомостей Єдиного звіту про кримінальні правопорушення за 2013–2020 рр. URL: <https://old.gp.gov.ua/ua/erdr.html> (дата обращения: 12.04.2021).

23. Фалалеев М. Бойся, малыш // Российская газета. Федеральный выпуск № 156 (8210). URL: <https://rg.ru/2020/07/16/iurij-zhdanov-pedofily-sozdali-obshirnoe-soobshchestvo-v-darknete.html> (дата обращения: 12.04.2021).

24. Шевчук Т.І. Сучасний стан та тенденції поширення сексуальної злочинності щодо дітей в Україні та світі // the Journal of Eastern European Law/Журнал східноєвропейського права. 2018. № 51. С.102-110. URL: http://easternlaw.com.ua/wp-content/uploads/2018/05/shevchuk_51.pdf (дата обращения: 12.04.2021).

25. Шумак Ю. Єдиний реєстр педофілів: чи допоможе це вберегти дітей від збоченців / Дивись Info. URL: <https://dyvys.info/2020/01/14/yedynyj-reyestr-pedofilyv-chy-dopomozhe-tse-vberegy-ditej-vid-zbochentsiv/> (дата обращения: 12.04.2021).

26. Якимова С.В. Криминологічний портрет особистості насильницького злочинця, який учиняє злочини з мотивів задоволення статевої пристрасті // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Юридичні науки. 2014. С. 220–225.

27. Bureau of Justice Statistics. Sexual assault of young children as reported to law enforcement: Victim, incident and offender characteristics. 2000. 17 с. URL: <http://www.bjs.gov/content/pub/pdf/saycrle.pdf> (дата обращения: 12.04.2021).

28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). URL: <http://www.cdc.gov/ViolencePrevention/sexualviolence/index.html> (дата обращения: 12.04.2021).

29. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f517058174> (дата обращения: 12.04.2021).

30. Jennifer L. Harrison, Siobhan K. O’Toole, Sue Ammen, Sean Ahlmeyer, Sheera N. Harrell & Jacinda L. Hernandez (2020): Sexual Offender Treatment Effectiveness Within Cognitive-Behavioral Programs: A Meta-Analytic Investigation of General, Sexual, and Violent Recidivism, Psychiatry, Psychology and Law, 27:1, 1-25, DOI: 10.1080/13218719.2018.1485526.

31. Kelly K. Bonnar-Kidd Sexual Offender Laws and Prevention of Sexual Violence or Recidivism // Am J Public Health. 2010. № 100(3) March. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2820068/> (дата обращения: 12.04.2021).

32. Kulik A., Lubenets I., Kulakova N., Naumova I. Child security on the internet as a medical law problem // Georgian medical news. 2020. № 6. (303). P. 155-161.

33. Priscilla Gregório Hertz, Lisanne Breiling, Daniel Turner, Martin Rettenberger. Die Praxis der ambulanten Nachsorge für haftentlassene Sexualstraftäter in Deutschland. URL: https://www.researchgate.net/publication/334645565_Die_Praxis_der_ambulanten_Nachsorge_fur_haftentlassene_Sexualstraftater_in_Deutschland (дата обращения: 12.04.2021).

34. Quayle E., Newman E. An exploratory study of public reports to investigate patterns and themes of requests for sexual images of minors online. Crime Sci 5, 2 (2016). URL: <https://doi.org/10.1186/s40163-016-0050-0> (дата обращения: 12.04.2021).

35. Sex Offender Treatment. The Vermont Legislative Research

Shop. URL: <https://www.uvm.edu/sites/default/files/Department-of-Political-Science/vlrs/New%20folder/sexoffendertreatment.pdf> (дата обращения: 12.04.2021).

36. Sexual Offender Treatment Effectiveness Within Cognitive-Behavioral Programs: A Meta-Analytic Investigation of General, Sexual, and Violent Recidivism // *Psychiatry, Psychology and Law*. January 2020. № 27(1). P.1-25.

37. Smith D., Letourneau E., Saunders B., et.al. Delay in disclosure of childhood rape: Results from a national survey // *Child Abuse & Neglect* 2000. Volume24. Issue 2. DOI: 10.1016/S0145-2134(99)00130-1. URL: http://www.researchgate.net/publication/223558589_Delay_in_disclosure_of_childhood_rape_results_from_a_national_survey (дата обращения: 12.04.2021).

38. William L. Marshall. Treatment of Sexual Offenders and Its Effects. URL: https://www.unafei.or.jp/publications/pdf/RS_No72/No72_12VE_Marshall.pdf (дата обращения: 12.04.2021).

SUMMARY

PEDOPHILIA AS A CAUSE OF CHILD SEXUAL ABUSE: A MEDICAL AND LEGAL PROBLEM

¹Kulik A., ¹Lubenets I., ²Kulakova N., ²Zelenyak P., ¹Lisnychenko L.

¹State Research Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine; ²National Academy of Internal Affairs of Ukraine

The purpose of our study is to carry out a comprehensive analysis of the phenomenon of pedophilia in the context of child protection from sexual abuse, as well as to substantiate the need for treatment of persons with sexual perversions as a way to prevent sexual violence against children.

Despite the normative consolidation of the inadmissibility of violence against children, including sexual violence, and the current system of preventive measures, today minors are the most victimized group of people. Of particular concern is not only the physical harm caused to a child as a result of sexual violence, but also the negative effects on mental health, which further contributes to the emergence of various psychosomatic illnesses, depressed psycho-emotional state, mental health disorders, suicidal behavior.

Analysis of domestic and foreign studies cited in the article shows that the number of criminal attacks on the sexual inviolability of the child is steadily increasing. Most of the victims of such crimes are young children, and the perpetrator is often a close relative or someone known to the child. The use of the digital environment and modern methods of communication by pedophiles in order to harass and coerce children into sexual intercourse contributes to the increase in the number of such crimes.

The methodology of the study is based on the dialectical method of knowledge, legal and organizational foundations of preventive activity concerning crimes against sexual freedom and sexual inviolability of the child, interrelation and interdependence of domestic and international experience.

The results of the study show that, in order to reduce the number of infringements on the sexual inviolability of the child, a set of legal and medical measures aimed at preventing real and potential threats, primarily at identifying and treating persons with sexual perversions, in particular pedophilia, is necessary.

This is especially necessary during and after serving a sentence for relevant crimes.

Keywords: children, prevention measures, juvenile, pedophilia, pedophilic disorder, sexual inviolability, crime, child, therapy, sexual perversions, chemical castration.

РЕЗЮМЕ

ПЕДОФИЛИЯ КАК ПРИЧИНА СЕКСУАЛЬНОГО НАСИЛИЯ НАД ДЕТЬМИ: МЕДИКО-ПРАВОВОЙ АСПЕКТ

¹Кулик А.Г., ¹Лубенец И.Г., ²Кулакова Н.В., ²Зеленяк П.А., ¹Лесниченко Л.В.

¹Государственный научно-исследовательский институт МВД Украины; ²Национальная академия внутренних дел Украины

Целью исследования является комплексный анализ феномена педофилии в контексте защиты ребенка от посягательств на половую неприкосновенность, обоснование необходимости лечения лиц с сексуальными перверсиями как способа предупреждения сексуального насилия в отношении детей.

Несмотря на нормативное закрепление недопустимости насилия в отношении детей, в том числе сексуального, и действующую систему профилактических мер, сегодня несовершеннолетние являются наиболее виктимной группой лиц. Особое беспокойство вызывает не только физический вред, причиненный ребенку в результате сексуального насилия, но и негативные последствия для психического здоровья, что в дальнейшем способствует появлению различных психосоматических заболеваний, подавленному психоэмоциональному состоянию, расстройству психического здоровья, суицидальному поведению.

Анализ данных отечественных и зарубежных исследований, приводимых в статье, выявил, что число преступных посягательств на половую неприкосновенность ребенка увеличивается. Большинство жертв таких преступлений – малолетние дети, а преступник чаще всего близкий родственник или человек, знакомый ребенку. Росту количества таких преступлений способствует использование педофилами цифровой среды, современных способов коммуникации с целью домогательства, принуждения детей к вступлению в сексуальную связь.

Методология исследования базируется на диалектическом методе познания, правовых и организационных основах превентивной деятельности относительно преступлений против половой свободы и половой неприкосновенности ребенка, взаимосвязи и взаимообусловленности отечественного и международного опыта.

Результаты проведенного исследования говорят о том, что для уменьшения количества посягательств на половую неприкосновенность ребенка необходима разработка комплекса правовых и медицинских мероприятий, направленных на недопущение реальных и потенциальных угроз, прежде всего, на выявление и лечение лиц с сексуальными перверсиями, в частности педофилией. Особенно это необходимо во время и после отбывания наказания за соответствующие преступления.

რეზიუმე

პედოფილია, როგორც სექსუალური ძალადობის მიზეზი ბავშვთა მიმართ: სამედიცინო-სამართლებრივი ასპექტი

¹აკულიკი ¹ი.ღუბენეცი, ²ნ.კულაკოვა, ³პ.ხელენიაკი, ¹ლ.ლესინენკო

¹უკრაინის შინაგან საქმეთა სამინისტროს სახელმწიფო კვლევითი ინსტიტუტი; ²უკრაინის შინაგან საქმეთა ეროვნული აკადემია

კვლევის მიზანია პედოფილიის ფენომენის ყოველმხრივი ანალიზის ჩატარება ბავშვის სექსუალური ძალადობისგან დაცვის კონტექსტში, ასევე სექსუალური პერვერსიით დაავადებული პირების მკურნალობის აუცილებლობის დასაბუთება, როგორც ბავშვებზე სექსუალური ძალადობის აღკვეთის საშუალება.

მიუხედავად ბავშვთა მიმართ ძალადობის დაუშვებლობის ნორმატიული კონსოლიდაციისა, სექსუალური ძალადობის ჩათვლით, და პრევენციული ზომების არსებული სისტემისა, დღეს არასრულწლოვნები ყველაზე მეტად წარმოადგენენ მსხვერპლთა ჯგუფს. განსაკუთრებით საგანგაშოა არა მხოლოდ ბავშვისთვის სექსუალური ძალადობის შედეგად გამოწვეული ფიზიკური ზიანი, არამედ ფსიქიკური ჯანმრთელობის ნეგატიური შედეგები, რაც შემდგომში ხელს უწყობს სხვადასხვა ფსიქოსომატური დაავადებების, დეპრესიული ფსიქოემოციური მდგომარეობის, ფსიქიკური

ჯანმრთელობის დარღვევების განენას და სუიციდის საქციელს.

სტატიაში მოყვანილი ადგილობრივი და უცხოური კვლევების მონაცემების ანალიზი აჩვენებს, რომ ბავშვის სექსუალურ მთლიანობაზე კრიმინალური შეტევების რიცხვი სტაბილურად იზრდება. ამგვარი დანაშაულების მსხვერპლთა უმეტესობა მცირეწლოვანი ბავშვებია და დანაშავე ყველაზე ხშირად ახლო ნათესავი ან ბავშვისთვის ნაცნობი პიროვნებაა. ამგვარი დანაშაულების რიცხვის ზრდას ხელს უწყობს პედოფილების მიერ ციფრული გარემოს გამოყენება, კომუნიკაციის თანამედროვე მეთოდები შევიწროების მიზნით, აიძულებს ბავშვები სქესობრივ კავშირზე.

კვლევის მეთოდოლოგია ემყარება შემეცნების დიაგნოსტიკურ მეთოდს, პროფილაქტიკური საქმიანობის სამართლებრივ და ორგანიზაციულ საფუძვლებს სექსუალური თავისუფლებისა და ბავშვის სექსუალური ხელშეუხებლობის წინააღმდეგ დანაშაულთან დაკავშირებით, ადგილობრივი და საერთაშორისო გამოცდილების ურთიერთმიმართებასა და ურთიერთდამოკიდებულებაზე.

კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ბავშვის სექსუალური მთლიანობის ხელყოფის რაოდენობის შესამცირებლად აუცილებელია სამართლებრივი და სამედიცინო ზომების კომპლექსის შემუშავება რეალური და პოტენციური საფრთხეების თავიდან ასაცილებლად, უპირველეს ყოვლისა, სექსუალური ადამიანების იდენტიფიცირება და მკურნალობა, რაც განსაკუთრებით აუცილებელია შესაბამისი დანაშაულებისათვის სასჯელის მოხდის დროს და მის შემდეგ.

ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СТЕБЛЕЙ *ASTRAGALUS FALCATUS* Lam., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Алания М.Д., Сутиашвили М.Г., Схиртладзе А.В., Гегია М.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия

Растения рода *Astragalus* L. (сем. *Leguminosae* L.) характеризуются широким спектром фармакологических активностей - гиполипидемическая, гипоазотемическая, гипогликемическая, лейкопозная [1], что объясняется содержанием в них биологически активных соединений: флавоноидов, циклоартанов, стероидов, фенолокислот. В связи с этим, интерес к изучению химического состава представителей р. *Astragalus* все больше возрастает. Растения рода *Astragalus* химический сравнительно мало изучены, публикации, в основном, касаются изучения трагакантового и аминокислотного состава рода [1].

Astragalus falcatus произрастает восточной части Грузии; умеренном поясе земного шара.

Астрагал серпоплодный - *Astragalus falcatus* Lam. является сырьем препарата «Фларонин» с гипоазотемическим действием [2]. Для получения фларонина применяются листья и цветки, так как основной составной их частью является

флавоноидный триозид робинин. 60% надземной части растения представлена стеблем, в которой робинин содержится в сравнительно меньшем количестве. С целью изучения вопроса о применении стеблей в качестве сырья, мы продолжили изучение его химического состава. В стеблях, кроме флавоноидов, содержатся циклоартаны и кумарины [1,3].

Материал и методы. 0,9 кг в.с. измельченных стеблей, собранных в фазе цветения в окрестностях г. Тбилиси (с. Цкети), исчерпывающе экстрагировали 80° этанолом (5л x 5). После отгона спирта, водный остаток очищали хлороформом. Хлороформную фракцию после сгущения осаждали метанолом, фильтровали и фильтрат упаривали до сухого остатка, в результате получено 2,5 г суммы экстрактивных веществ.

Водную фазу сгущали. Полученный густой экстракт в количестве 108 г последовательно фракционировали на полиамидном сорбенте водой, 40% и 90% этанолом.

В случае, когда в водных фракциях флавоноиды не обнаруживались, в спиртовых фракциях процентное содержание сумм флавоноидов в пересчете на в.с. сырье составляли 1,8% - сумма 1 и 0,8% -сумма 2.

Результаты и обсуждение. На основании качественного анализа с использованием тонкослойной хроматографии ТСХ с участием веществ – «свидетелей», суммы 1 и 2 объединили.

При проявлении хроматограммы 0,5% раствором гидроокиси калия, сумма 1 содержала пятна флавоноидов, различающихся между собой окраской: красный (оранжево-красный) и желтый цвет.

Хлороформную и водную фракции по отдельности хроматографировали на колонке с силикагелем марки L., элюируя последовательно хлороформом и системами хлороформ – метанол: 10:0.5; 10:1.

Многочисленное рехроматографирование фракций, содержащих флавоноиды и изопреноиды, привело к выделению 8 индивидуальных соединений: 1 - 105 мг (0.012%), 2 - 89 мг (0.0098%), 3 - 98 мг (0.011%), 4 - 120 мг (0.013%), 5 - 75 мг (0.008%); 6 - 5.4 г (0.6%); 7 - 89 мг (0.007%) и 8 - 92 мг (0.01%); процентное содержание выделенных веществ рассчитано в пересчете на в.с. сырье.

Строение веществ идентифицировано на основании данных ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрокопией, а также путем их непосредственного сравнения с аутентичными образцами: 7-О-β-D-глюкопиранозидом каликозина (1) [4-7], 3-О-β-D-глюкопиранозидом кверцетина (2) [1], 3-О-β-D-глюкопиранозидом кемпферола (3) [8], β-ситостерином (4) [10] и п-гидроксибензойной кислотой (5) [3], робинином (6) [1,2], сульфуретинином (7) [11], *trans*-изоликвиригенином (8) [12].

Вещество 1 - кристаллы с желтым оттенком, т. пл. 230-233°C, ESI-MS m/z 446, молекулярная формула C₂₂H₂₂O₁₀; ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3430-3300 (-OH), 1675 (=C=O γ-пирона); УФ-спектр (метанол, λ_{max}, нм): 250, 262 пл., 290, 340 пл.; + AlCl₃: 249, 261 пл., 290, 340 пл.; +CH₃COONa: 250, 300 пл., 332; +CH₃COONa + H₃BO₃: 251, 284; +CH₃ONa: 250, 335. ПМР (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д., J/Гц): 8.20 (1H, с, Н-2); 8.06 (1H, д, J=8.8, Н-5); 6.93 (1H, дд, J=8.8; 2.2, Н-6); 6.89 (1H, д, J=2.2, Н-8); 6.97 (2H, с, Н-5',6'); 7.07(1H, с, Н-2''); 3.82(3H, с, OCH₃); 5.10 (1H, д, J=7.8, Н-1''). ЯМР ¹³C (CD₃OD, δ, м.д.): 153.6 (C-2), 125.5(C-3), 177.2 (C-4), 127.2 (C-5), 115.6 (C-6), 164.5 (C-7), 103.5(C-8), 159.1(C-9),118.5(C-10), 124.5 (C-1'), 112.5 (C-2'), 146.1 (C-3'), 148.0 (C-4'),116.9 (C-5'), 120.6 (C-6'), 55.7 (OMe), 100.1 (C-1''), 73.2 (C-2''), 76.6 (C-3''), 69.8 (C-4''), 77.2(C-5), 60.8 (C-6''). В масс-спектре (Agilent 6420, technologies, + ESI) гликозида выявлялись фрагменты m/z: 445.8, 430, 371.2, 283, 269, 160, 113, характерные для каликозин гликозида [4-7].

В 5% H₂SO₄ вещество 1 гидролизуется на агликон и D-глюкозу. Агликон плавится при температуре 230-232°C, реакция по Bryant [9] отрицательна. Масс-спектр (70 эв, m/z, J отн, %): 284 (100), 148 (9), 137 (10), 131 (11). ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3420-3310 (-OH), 1675 (=C=O γ-пирона); УФ-спектр (метанол, λ_{max}, нм): 247, 260 пл., 290, 340 пл.; +CH₃COONa: 259, 300 пл., 335; +CH₃ONa: 250, 335. ПМР (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д., J/Гц): 6.84 (1H, д, J=2.2, Н-8); 6.93 (1H, дд, J=8.8; 2.2, Н-6); 6.97(2H, с, Н-5', 6'); 7.04 (1H, д, J=1.5, Н-2''); 8.05 (1H, д, J=8.8, Н-5); 8.1 (1H, с, Н-2). ЯМР ¹³C (CD₃OD): 154.9 (C-2), 126.3 (C-3), 178 (C-4), 128.6 (C-5), 116.6 (C-6), 164.9 (C-7), 103.3 (C-8), 159.8 (C-9), 118.2 (C-10),

125.8 (C-1'), 112.6 (C-2'), 147.5 (C-3'), 149.2 (C-4'), 117.4 (C-5'), 121.7 (C-6'), 55.8 (OMe). Агликон охарактеризован как 7, 3'-дигидрокси, 4'-метокси-изофлавоон или каликозин [10].

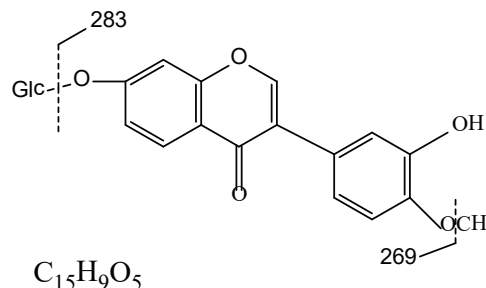


Рис. 1. Вещество 1 - каликозин-7-О-β-D-глюкопиранозид

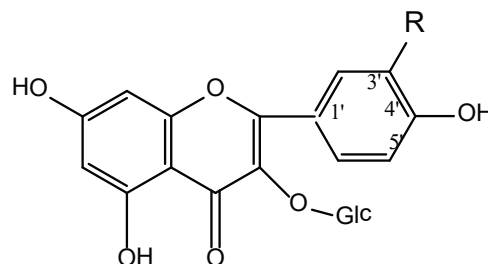
В результате анализа вещество 1 охарактеризовано как каликозин-7-О-β-D-глюкопиранозид (1) [4-7].

Вещество 2 - кристаллы желтого цвета, молекулярная формула C₂₁H₂₀O₁₂, М.м. 464, т. пл. 222° - 223°C; растворим в 40%-70% этаноле, трудно растворим в воде, нерастворим в хлороформе, в эфире. Реакция по Bryant [9] положительна. ИК-спектр (вазелин, ν, см⁻¹): 3400-3100 (-OH), 1670, 1615 (=C=O γ-пирона), 1520, 1450, 1380 (C=C); УФ-спектр (этанол, λ_{max}, нм): 270, 370; + CH₃COONa: 275, 380; + CH₃COONa: 275, 380; + AlCl₃: 275, 455; + AlCl₃ + HCl: 270, 303 пл., 425; + CH₃COONa + H₃BO₃: 269, 450; + CH₃ONa: 278, 430.

ЯМР ¹H гликозида (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д., J/Гц): 8.0 (1H, д, J=2.1, Н-2'); 7.8 (1H, дд, J=7.8, 2.1, Н-6'); 6.36 (1H, д, J=2.1, Н-5'); 6.36 (1H, д, J=2.5, Н-8); 6.80 (1H, д, J=2.5, Н-6); 5.74 (1H, д, J=7.0, Н-1'').

2% H₂SO₄ и ферментом рамнодиастазом вещество 2 расщепляется на D-глюкозу и агликон с выходом 61 %, т. пл. 315°-317°C. Его ацетилпроизводное, имеет состав - C₃₇H₃₆O₂₀ и плавится при температуре 168° - 171°C. На хроматограмме (Б/Х) в системе БУВ (4:1:2) агликон проявляется на уровне достоверного кверцетина. Таким образом, генин охарактеризован как кверцетин [1].

На основании полученных данных вещество 2 охарактеризовано как кверцетин-3-О-β-D-глюкопиранозид или изокверцитрин [1].



2 - R = OH

3 - R = H

Рис. 2. Вещество 2 - кверцетин-3-О-β-D-глюкопиранозид или изокверцитрин и 3 - астрагалин

Вещество 3 - кристаллы желтого цвета, растворимые в этаноле, трудно растворимые в воде. Реакция по Bryant [9] положительна. М.м. 432.37 (масс-спектрометрически), состава C₂₁H₂₀O₁₁; ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3400-3300 (-OH), 1670, 1610 (C=O γ-пирона); УФ-спектр (этанол, λ_{max}, нм):

268, 375, + AlCl₃ 275, 280 пл., 410; + CH₃COONa 277, 380. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д., J/Гц): 6.26 (1H, д, J=2.2, H-6); 6.55 (1H, д, J=2.2, H-8); 8.01 (1H, дд, J=8.0, 2.10, H-2', 6'), 6.90 (2H, д, 8.0, H-3', 5'). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD, δ, м.д.): 158.2 (C-2), 134.2 (C-3), 171.1 (C-4), 161.5 (C-5), 99.7 (C-6), 164.8 (C-7), 93.6 (C-8), 156.3 (C-9), 104.2 (C-10), 121.0 (C-1'), 131.5 (C-2'), 115.0 (C-5'), 131.52 (C-6'), 102.0 (C-1''), 74.2 (C-2''), 76.6 (C-3''), 70.9 (C-4''), 76.0 (C-5''), 68.0 (C-6'').

Гликозид **3** при гидролизе в аналогичных условиях дает агликон с т. пл. 275° – 277° °C и D-глюкозу. Депрессия в т. пл. генина с аутентичным образцом - кемпферолом не наблюдается. Вещество **3** охарактеризовано как астрагалин [8].

Вещество **4** белые игольчатые кристаллы, т. пл. 130°-133°C (из метанола) состав C₂₉H₅₀O; Масс-спектр, m/z 414. Данные ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют данным β-ситостерина. Следовательно соединение **4** идентифицировано как β-ситостерин [3].

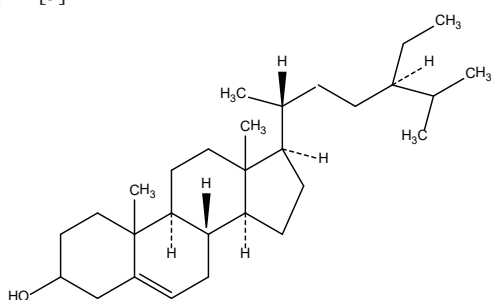


Рис. 3. Вещество 4 – β-ситостерин

Вещество **5** - белый кристаллический порошок, т. пл. 212° – 213°C, м.м. 135.11 (масс-спектрометрически), формула C₇H₆O₃; труднорастворимый в воде, этаноле. УФ-спектр (C₂H₅OH, λ_{max}, нм) 256. ПМР (CD₃OD): 7.85 (2H, д, J=8.6, H-2,6), 6.80 (2H, д, J=8.6, H-3,5). Сравнением полученных данных с литературными данными позволяет вещество **5** идентифицировать как п-гидроксibenзойная кислота [3].

Вещество **6** – желтого цвета кристаллы, т.пл. 189-193°C, м.м.740, Состав C₃₃H₄₀O₁₉·7H₂O. Согласно спектральным данным оно может быть идентифицировано как робинин [2], выход которого из стеблей составляет 0.4% - 0.6% в пересчете на в.с. сырье.

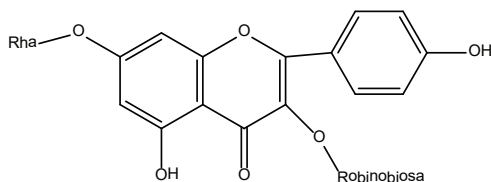


Рис. 4. Вещество 6 – робинин

Вещество **7** - оранжевые кристаллы, т.пл. 300° - 302°C, в отличие от остальных соединений не изомеризовалось во флаваноны, в видимом и УФ-свете на Б/Х имело ярко-желтую окраску, при обработке парами аммиака характер флюоресценции не менялся; при проявлении хроматограммы 10% раствором КОН отмечается оранжевое окрашивание. Вещество **6** не подвергалось гидролизу кислотой и щелочью. М.м. 270,24 г/мол (масс-спектрометрический) соответствует формуле C₁₅H₁₀O₅; УФ-спектр (λ_{max}, нм): 270, 380 пл, 400, 420 пл.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CD₃OD, δ, м.д., J/Гц): 7.87 (g, I=8.4, H-4); 6.96 (dd, I=8.4, 2.0, H-5); 6.91 (g, I=2.0, H-7); 7.20(c, H-10); 8.13 (g, I=2.0, H-2'); 7.30 (g, I=8.3, H-5'); 7.55 (dd, I=8.1, 2.0, H-6').

Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD, м.г): 147.4 (C-2); 182,7 (C-3), 126.5 (C-4); 113.9(C-5); 167,9(C-6); 99,7(C-7); 169.0 (C-8); 114.9(C-9); 113.0 (C-10); 125,2 (C-1'); 119.3(C-2'); 148.0(C-3'); 150.4(C-4'); 117.4(C-5'); 125.7(C-6')[11]. На основании сравнительного анализа спектров ЯМР ¹H и ¹³C вещества **7** и сульфуретина [11], исследуемое соединение отнесено к 3', 4', 6 – тригидроксиаурону [7]. Идентичность подтвердили данные COSY, HMBC и корреляционные спектры HSQC .

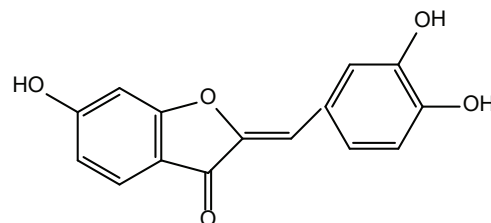


Рис. 5. Вещество 7 – к 3', 4', 6 – тригидроксиаурон

Вещество **8** – белые игольчатые кристаллы с. т.пл. 206° - 208 °C, реакция по Bryant [9] положительная. М.м. 256.25; молекулярная формула C₁₅H₁₂O₄. ИК-спектр (KBr, ν_{max}, см⁻¹): 3400-3300(-OH); 1667(C-O-γ-пирона). УФ-спектр(MeOH, ν_{max}, нм): 275,315, +AlCl₃ 275,310; + AlCl₃+ HCl 275,315, +CH₃COONa: 255(пл.) 288,335, +CH₃COONa+H₃BO₃: 275,310; +CH₃ONa:250,295(пл.), 335.

ЯМР ¹H (400 МГц CD₃OD, δ, м.д. J/Гц): 5,48(1H, дд J=5,0, 11,0, H-2), 2,75 (1H, дд, J=2.9, 12,9, H-3 квазиакваториальный); 3.1(1H, дд, J- 2.9, 12,9, H-3 квазиаксиальный), 7,80(1H, J=8,74, H-5), 6,52 (1H,д. J=8.74, H-6), 6,45 (1H,с, H-8), 7,4 (2H, д. J=8.25, H-2',6'), 6,85 (2H, д, J=8.0, H-3',5').

ЯМР ¹³C (400 МГц CD₃OD, δ, м.д.): 80.41 (C-2), 44.52 (C-3), 190.80 (C-4), 129.43 (C-5), 111.2 (C-6), 165.3 (C-7), 103.5(C-8), 164.5(C-9), 115.1 (C-10), 131.11 (C1'),128.8 (C-2',6'), 116.3(C-3',5'), 158.53 (C-4'). При щелочном расщеплении образовывались п-гидроксикоричная кислота и резорцин. Следовательно, вещество **8** идентифицировано как 7,4'-дигидроксиалкон или ликвиритигенин [12]. Для определения геометрической изомерии проведено исследование спектральными методами. Известно, что максимумы поглощения полосы I халконовых производных значительно интенсивнее, чем полосы II, характерные для транс-халконов [12]. Для вещества **8** ε I полосы равен 13 910, а II полосы – 3 390, что соответствует данным литературы [12]. На основании полученных результатов соединение **8** идентифицировано как *trans*-изоликвиритигенин.

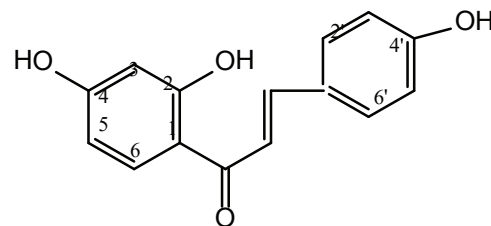


Рис. 6. Вещество 8 – trans-изоликвиритигенин

Соединения **1-8** из стеблей *Astragalus falcatus* Lam. выделены впервые.

В результате анализа стеблей астрагала серпоплодного установлено, что его химический состав отличается от химического состава листьев и цветков. Содержание флаворина уравнивается с другими компонентами и совместное применение листьев и цветков растения для производства флаворина не рекомендуется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алания М.Д. Успехи химии вторичных метаболитов (флавоноидов и циклоартанов) астрагалов флоры Грузии. Тб.: «Самшобло»; 2016: 394.
2. Alania M.D. The structure peculiarities and problems of structure elucidation of kaempferol oligosides. Тб.: 2017; 150.
3. Alaniya M.D., Sutiashvili M.G., Kavtaradze N.Sh., Skhirtladze A.V. Chemistry of Natural Compounds 2017; 53(6): 1202-1203.
4. DE-Hong Yu, Yong-Ming Bao, Chao-Liang Wei, Li-Lia An. Biomedical and environmental sciences 2005; 18: 297-301.
5. Xuyngang Du, Yanging Bai, Hong Liang, Lhiyng Wang, Yuing Zhao, Qingying Zhang, Luqi Huang. Mag.Reson.Chem. 2006; 44; 708-712.
6. Zhang Wei, Jiang Shu, Qian D., Shang Er-Xin, Duan Zin-ao. J. of Chromatography B 2014; 963: 16-23.
7. Zhang Y. Xu F, Zhang J., Yi T., Tang Y., Xu J., Peng W., Chen H. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences 2014; 23(9): 631-641.
8. Алания М.Д., Чкадуа Н.Ф., Гигошвили Т.И., Кемертелидзе Э.П. Химия природ. соедин. 2006; 4: 359-361.
9. Bryant E.F. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. 1950; 39(8): 480. Цитировано по Алания М.Д. [1]. 2016.
10. Кавтарадзе Н.Ш., Алания М.Д., Мшвилдадзе В.Г., Схиртладзе А.В., Lavoie S., Pichette A. Химия природ. соедин. 2010; 6: 827-828.
11. Alania M.D., Kavtaradze N.Sh., Lavoie S., Pichette A., Mshvildadze V.D. Chem. Nat. Comp. 2009; 45(3): 455- 456.

SUMMARY

CHEMICAL COMPONENTS FROM STEMS ASTRAGALUS FALCATUS, GROWING IN GEORGIA

Alania M., Sutiashvili M., Skhirtlasze A., Getia M.

Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Georgia

Astragalus falcatus is the source of medicinal remedy Flaroninum, also other biologically active substances.

Eight compounds were isolated and identified from the of stems : calycosin-7-O- β -D - glucoside, isoquercitrin (quercetin-3-O - β -D- glucoside), astragal in (kaempferol-3-O - β -D- glycoside), robinin (kaempferol-3- O- β -D- robinobiosyl, 7- O- a-L-rhamnoside), β - sitosterin, p-hydroxibenzoic acid, sulfuretin and isoliquiritigenin.

These compounds were described for the first time from the stems of *Astragalus falcatus*.

Keywords: isoflavonoids, flavonoids, in stems of *Astragalus falcatus*.

РЕЗЮМЕ

ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СТЕБЛЕЙ ASTRAGALUS FALCATUS Lam., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

Алания М.Д., Сутиашвили М.Г., Схиртладзе А.В., Гетиа М.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Грузия

Astragalus falcatus Lam., произрастающий в Грузии, является официальным сырьем биологически активных веществ, в частности препарата флаворина с гипозотемическим и диуретическим действием.

Фитохимическое изучение стеблей растения *Astragalus falcatus* позволила выделить и охарактеризовать 8 соединений: каликозин-7-О- β -D- глюкозид, 3-О- β -D- глюкопиранозид кверцетина (изокверцитрин), 3-О- β -D-глюкопиранозид-кемпферола (астралагин), робинин-(кемпферол-3-О- β -D-робинобиозил, 7-О- α -L- рамнозид), β -ситостерин, р -гидрокси – бензойная кислота, сульфуретин и trans – изоликирителигенин.

Соединения, выделенные из стеблей *Astragalus falcatus* охарактеризованы впервые.

რეზიუმე

საქართველოში მოზარდი *Astragalus falcatus*-ის ღეროების ქიმიური კომპონენტები

მ. აღანია, მ. სუთიაშვილი, ა.სხირტლაძე, მ.გეთია

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი.ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

საქართველოში გავრცელებული *Astragalus falcatus* Lam. წარმოადგენს ნედლეულს ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების, კერძოდ ფლავონინის, რომელიც ჰიპოზოტემიური და დიურეზული მოქმედებისაა.

მცენარის ღეროების ქიმიური კომპონენტების შესწავლისას მისგან გამოყოფილი და დახასიათებულია რვა ბუნებრივი ნაერთი: კალიკოსინ-7-О- β -D-გლუკოზიდი, იზოკვერციტრინი (კვერციტინ-3-О- β -D- გლუკოზიდი), ასტრაგალინი (კემპფეროლ-3-О- β -D- გლუკოზიდი), რობინინი (კემპფეროლ-3-О- β -D- რობინობიოზილ, 7-О- α -L- რამნოზიდი), β -სიტოსტერინი, p-ჰიდროქსიბენზოის მჟავა, სულფურეტინი და trans - იზოლიკვირტიგენინი. ყველა ნაერთი *Astragalus falcatus*-ის ღეროებში პირველად დახასიათებული.

* * *